

LIVRE DES RÉSUMÉS

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE
LA **SFGM-TC**
Corum de Montpellier



SOMMAIRE

RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES.....1

RÉSUMÉS DES POSTERS

ALLOGREFFE CLINIQUE ADULTE..... 17

ALLOGREFFE CLINIQUE PÉDIATRIE 37

AUTOGREFFE..... 40

THÉRAPIE CELLULAIRE ET MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

DANS LE CONTEXTE DE LA GREFFE DE CSH..... 49

ETUDES TRANSLATIONNELLES ET EXPÉRIMENTALES 56

SOINS DE SUPPORT, SCIENCES INFIRMIÈRES ET PARAMÉDICALES..... 59

RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES

CO-I-1

ENQUÊTE EUROPÉENNE SUR LA PRISE EN CHARGE DES DONNEURS APPARENTÉS : LA PERCEPTION DES COORDINATEURS DE GREFFE

POLOMENI Alice⁽¹⁾, LABOPIN Myriam⁽³⁾, BADOGLIO Manuela⁽³⁾, BOMPOINT Caroline⁽²⁾, STRINGER Jacqui⁽⁴⁾, EELTINK Corine⁽⁵⁾, LIPTROT Sarah⁽⁶⁾, BATTIPAGLIA Giorgia⁽¹⁾, MOHTY Mohamad⁽¹⁾

(1) Service d'Hématologie et thérapie cellulaire Hôpital St Antoine Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE; (2) Service d'hématologie CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (3) Université Pierre et Marie Curie, Paris, FRANCE; (4) Christie Hospital NHS Foundation Trust, Londres, ROYAUME-UNI; (5) VUmc hospital, Amsterdam, PAYS-BAS; (6) European Institute of Oncology, Milano, ITALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La prise en charge des donneurs apparentés (DA) par les équipes de greffe peut potentiellement entraîner des conflits d'intérêts, compromettre le statut volontaire et l'évaluation objective des risques médicaux et psychosociaux du donneur. L'objectif de cette enquête était de décrire l'organisation de la prise en charge des donneurs et d'explorer la perception de cette prise en charge par les coordinateurs de greffe (CG).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Un questionnaire a été envoyé par internet aux CG de l'EBMT explorant :

- leur profil professionnel
- l'organisation de la prise en charge des DA
- leur perception des difficultés rencontrées par les DA.

L'impact des modalités de prise en charge (unité indépendante ou non) a été statistiquement comparé ; l'analyse thématique des questions ouvertes a été réalisée à l'aide du logiciel Nvivo.

RÉSULTATS

93 CG exerçant dans 76 centres de 19 pays ont participé. Les modalités d'organisation de la prise en charge des DA sont hétérogènes. Dans 52% des cas il n'existe pas d'unité indépendante.

La prise en charge des DA implique dans la majorité des cas les professionnels également en charge des receveurs (72% des CG et 57% des médecins greffeurs). Dans 90% des cas, les DA sont informés sur le don avant le typage HLA. Les DA doivent se déplacer pour le recueil des CSH dans 86% des

cas et peuvent bénéficier d'une aide financière dans 52% des cas. Un suivi post-don est organisé par 78% des unités, le plus souvent à raison d'une fois dans l'année suivant le prélèvement. L'analyse multi-variée montre que l'existence d'une unité indépendante est significativement associée à un nombre de donneurs ≥ 20 (OR: 1.63; 95% CI: 1.14-2.32; $p=0.007$) et à une moindre fréquence de communication des résultats HLA aux patients (OR: 0.33; 95% CI: 0.12-0.89; $p=0.03$). Aucune des autres procédures liées au don n'est significativement différente entre les 2 groupes. 72% des CG estiment que les besoins des DA sont pris en compte, tout en soulignant que l'information, le soutien psychologique et le suivi pourraient être améliorés. 81% des CG ont été confrontés à des situations complexes dans la prise en charge des DA : conflits familiaux (88%), donneurs réticents (52%) ou présentant des difficultés de compréhension des informations (46%), doutes sur le libre choix des DA (18%). L'analyse thématique identifie des problèmes spécifiques liés aux donations entre parents et enfants dans les greffes haplo-identiques. (Table 1).

		Nr	%	
Have you experienced difficulties in CRD	3 missing	68	81	
	Yes	16	19	
		25	32	
	* if yes	Reluctant donor	40	48
		Conflicting family relationship	26	38
		Conflict of interest (receiver's need vs donor)	31	45
Donor difficulties in understanding donation and HSCT procedure		17	18	
Doubts about the "informed" consent of donor	8	12		
Other				
In the last year, have you been part of family situation, which proved to be difficult for the potential related-donor(s) and/or for the recipient?				
7 missing	Yes	53	61	
	No	35	39	
	*if yes, how often	1-3 times	45	87
		4-6 times	3	10
		7-9 times	2	4
Do you think that there are specific issues concerning related donors in haplo-identical transplantation?				
13 missing	Yes	43	50	
	No	40	50	
Have you ever felt to be in « conflict of interest » (between receiver's needs and donors reluctances) situations in the last year?				
7 missing	Yes	25	29	
	No	66	71	
	*if yes, how often	1-3 times	22	88
		4-6 times	2	8
7-9 times	1	4		
Do you agree with the following sentence: «The only way to protect related-donors free choice to give, or not, is to organise related-donors care by a fully independent unit?»				
6 missing	Yes	39	45	
	No	48	55	

Table 1. Difficulties experienced by HSCT-Coordinator nurses in related donors care.

DISCUSSION

Des conflits d'intérêt sont rapportés par un tiers des GC intervenant à la fois auprès des receveurs et des donneurs. Malgré la mise en évidence de questions éthiques concernant la confidentialité et le statut volontaire du don, dans l'opinion de 55% des CG, l'organisation d'unités indépendantes n'est pas la seule solution pour assurer le respect du libre choix de donneur.

CONCLUSION

Cette enquête montre que la prise en charge des DA n'est pas standardisée, en dépit des recommandations existantes (JA-CIE). L'information, le soutien psychologique et le suivi post-don

doivent être améliorés. L'opinion des CG quant aux modalités organisationnelles susceptibles de répondre aux questions éthiques et cliniques spécifiques au le don intrafamilial est partagée. Des études auprès des DA seraient souhaitables pour obtenir une vision globale des problèmes liés au don apparenté.

CO-I-2

GREFFÉ ET GOURMET

SCHMITT Stéphanie⁽¹⁾, HERBRECHT Raoul⁽¹⁾

(1) CHU Strasbourg Haute-pierre, Strasbourg, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe nécessite des traitements lourds (radio/chimiothérapies) entraînant des effets secondaires (nausées, vomissements, mucite) ainsi qu'une prise médicamenteuse importante d'où souvent une perte du goût, de l'appétit, de poids, d'envie, une anorexie, une dépression... S'y ajoute des règles d'hygiène et des restrictions alimentaires liées à la prise d'immunosuppresseurs entraînant une fragilité aux infections, vécues comme une difficulté supplémentaire et une perte de plaisir pour les patients. Or la France est le pays de la gastronomie, en Alsace le plaisir de manger est un art de vivre entretenu par de grands chefs et pour les familles manger=vivre! En 2015 le CHU de Limoges présentait son livre de « Recettes soin-plaisir » à l'EBMT ; vif intérêt des soignants et des patients. En 2016 l'unité de Greffe de Strasbourg modifie et allège son régime protégé ; un questionnaire proposé aux patients postgreffes révèle l'intérêt pour un livre de recettes. D'où l'idée de proposer à de grands chefs étoilés de la région d'élaborer des recettes avec les mêmes consignes que les patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'objectif est de retrouver en famille un plaisir culinaire et gustatif, de démontrer qu'une alimentation bonne, belle et saine est possible, d'élaborer des recettes simples ou festives mais appétissantes et créatives malgré les contraintes alimentaires. Plus globalement d'améliorer l'état nutritionnel et psychologique des patients. Recherche d'une maison d'édition qui élaborera et publiera le livre, financera photographe et dessinateur. Dessins humoristiques afin d'alléger les consignes d'hygiène, récolte des recettes des chefs conformes au régime, correction par les professionnels de greffe, photographies des recettes, élaboration finale du livre et relecture, préface du professeur Herbrecht. Projet pluriprofessionnel nécessitant l'engagement bénévole des médecins de diverses spécialités de greffe du CHU, diététiciens, IDE, Chefs des Etoiles d'Alsace, éditeur, dessinateur humoristique, photographe, associations (achat du livre pour les patients), patients! Coût: 20 000€ pour 2 000 exemplaires.

RÉSULTATS

Composition du livre : Les conseils nutritionnels+les dessins de Gab : conseils généraux d'hygiène, choix des aliments, conseils diététiques, pictogrammes. Les recettes : Apéritifs/

entrées, plats végétariens, poissons, viandes, desserts/pâtisseries. Recettes colorées, illustrées, nombreuses précisions, aliments sensibles/risqués.

DISCUSSION

Consignes nutritionnelles/recettes.

CONCLUSION

Publication nationale : novembre 2018.

CO-I-3

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IMPROVES OUTCOME OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN FIRST COMPLETE REMISSION: A TIME-DEPENDENT AND MULTISTATE ANALYSIS FROM THE FRENCH INNOVATIVE LEUKEMIA ORGANIZATION

DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, FORCADE Edouard⁽²⁾, GARNIER Alice⁽³⁾, THEPOT Sylvain⁽⁴⁾, GUILLERM Gaëlle⁽⁵⁾, HICHERI Yosr⁽⁶⁾, BULABOIS Claude Eric⁽⁷⁾, LIOURE Bruno⁽⁸⁾, ROTH-GUEPIN Gabrielle⁽⁹⁾, DUMAS Pierre-Yves⁽²⁾, HUNAULT Mathilde⁽⁴⁾, CHEVALLIER Patrice⁽³⁾, RUBIO Marie-Thérèse⁽⁹⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾, CAHN Jean-Yves⁽⁷⁾, IFRAH Norbert⁽⁴⁾, VEY Norbert⁽¹⁾, PIGNEUX Arnaud⁽²⁾, RECHER Christian⁽¹⁰⁾, HUYNH Anne⁽¹⁰⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) CHU Bordeaux, Pessac, FRANCE; (3) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE; (4) CHU Angers, Angers, FRANCE; (5) CHU Brest, Brest, FRANCE; (6) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (7) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE; (8) Nouvel Hopita Civil, Strasbourg, FRANCE; (9) CHU Nancy, Nancy, FRANCE; (10) IUCT Oncopole, Toulouse, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Allogeneic stem cell transplantation (AlloSCT) is a curative option for acute myeloid leukemia (AML). In CR1, young patients (<60 years) with intermediate (int) or unfavorable (unfav) ELN risk are usually considered for AlloSCT. In contrast, the benefit of AlloSCT remains a matter of debate after 60 years, especially in the int ELN risk group. In this multicenter analysis from the FILO, we investigated whether AlloSCT was beneficial for AML patients over 60 years old in CR1.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Inclusion criteria were: AML patients with age between 60 and 70 years diagnosed from 2007 to 2017; CR1 after intensive chemotherapy; int or unfav ELN risk group. AlloSCT was evaluated as a time dependent variable in survival calculations and in a multivariate Cox model adjusted on age, ELN group, transplantation period and stratified by transplantation center. We also used a multistate model as follow: initial state for all

patients was “No Allo-CR”, from which they can transit to “Allo-CR”, or move through absorbing states (non-relapse death “No Allo-NRM” or relapse “No Allo-Relapse”). Similarly, once transplanted (i.e. state “Allo-CR”), patients can move to “Allo-Relapse” or “Allo-NRM” when such events occurred. The model allows the dynamic prediction of probability for a patient to be in a specific state considering specific initial state and time.

RÉSULTATS

We analyzed 521 consecutive patients in 6 centers who matched inclusion criteria. Median age was 65 years (range: 60-70). ELN risk was int and unfav in 376 (72%) and 145 (28%) patients, respectively. While all patients had a theoretical indication for AlloSCT in CR1, 199 (38%) actually received AlloSCT (129 (34%) and 70 (48%) in the int and unfav risk group, respectively). In the whole cohort, AlloSCT significantly improved relapse-free survival (5-y RFS No AlloSCT vs AlloSCT: 14% vs 47% $p < 0.001$) and overall survival (5-y OS No AlloSCT vs AlloSCT: 24% vs 51% $p < 0.001$). In subgroup analysis based on ELN risk classification, AlloSCT significantly improved outcome of both ELN int (No AlloSCT vs AlloSCT: 5-y RFS: 16% vs 50% $p < 0.001$; 5-y OS: 26% vs 54% $p < 0.001$) and unfav (No AlloSCT vs AlloSCT: 5-y RFS: 7% vs 44% $p < 0.001$; 5-y OS: 17% vs 46% $p < 0.001$) risk group patients (Figure A and B). By multivariate analysis, AlloSCT significantly decreased the risk of relapse (HR 0.29 $p < 0.001$) and increased the risk of NRM (HR 2.61 $p = 0.003$). This led to a significant advantage for AlloSCT in both RFS (HR 0.48 $p < 0.001$) and OS (HR 0.60 $p = 0.001$). This was observed in both int and unfav ELN groups, with lower risk of relapse (int: HR 0.30 $p < 0.001$; unfav: HR 0.37 $p = 0.004$) and better OS (int: 0.67 $p = 0.028$; unfav: HR 0.51 $p = 0.022$). Multistate model showed that 5 years after CR1, few patients were still alive in CR without AlloSCT (i.e. in the initial “No Allo-CR” state), whatever the ELN risk group (int: 9%; unfav: 1% Figure C

and D). Moreover, by 6-month landmark analysis, the model showed that patients who received AlloSCT had lower probability of relapse at 5 years (22% and 33% in int and unfav ELN groups, respectively) compared to those who did not (68% and 78% in int and unfav groups, respectively).

CONCLUSION

AlloSCT for CR1 AML patients over 60 years of age is routinely feasible and significantly improves outcome in both int and unfav ELN risk groups. Less than 10% of patients are long term disease free survival without AlloSCT, even in int risk group, supporting that AlloSCT remains the first curative option for these patients.

CO-I-4

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN OLDER PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA : ANALYSIS OF THE FRANCOPHONE SOCIETY FOR STEM CELL TRANSPLANTATION AND CELL THERAPY

PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽¹⁾, RESCHE RIGON Matthieu⁽²⁾, BLAISE Didier⁽³⁾, MAERTENS Johan⁽⁴⁾, CEBALLOS Patrice⁽⁵⁾, CHEVALLIER Patrice⁽⁶⁾, FORCADE Edouard⁽⁷⁾, HUYN Anne⁽⁸⁾, RORLICH Pierre Simon⁽⁹⁾, LABUSSIÈRE Hélène⁽¹⁰⁾, BAY Jacques Olivier⁽¹¹⁾, CHALANDON Yves⁽¹²⁾, SOCIE Gérard⁽²⁾, RUBIO Marie Thérès⁽¹³⁾

(1) Service Hématologie Greffe Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE; (2) Unité de recherche clinique, statistiques, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (3) Institut Paoli Calmette, Marseille, FRANCE; (4) Hematology department, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, BELGIQUE; (5) Service d'hématologie, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE; (6) Service d'hématologie, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE; (7) Service d'hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE; (8) Service d'Hématologie, CHU de Toulouse, Toulouse, FRANCE; (9) Service d'hématologie, CHU de Nice, Nice, FRANCE; (10) Service d'hématologie, CHU de Lyon, Lyon, FRANCE; (11) Service d'hématologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE; (12) Hôpitaux Universitaires de Genève and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, FRANCE; (13) Service d'hématologie, CHU de Nancy, Nancy, FRANCE

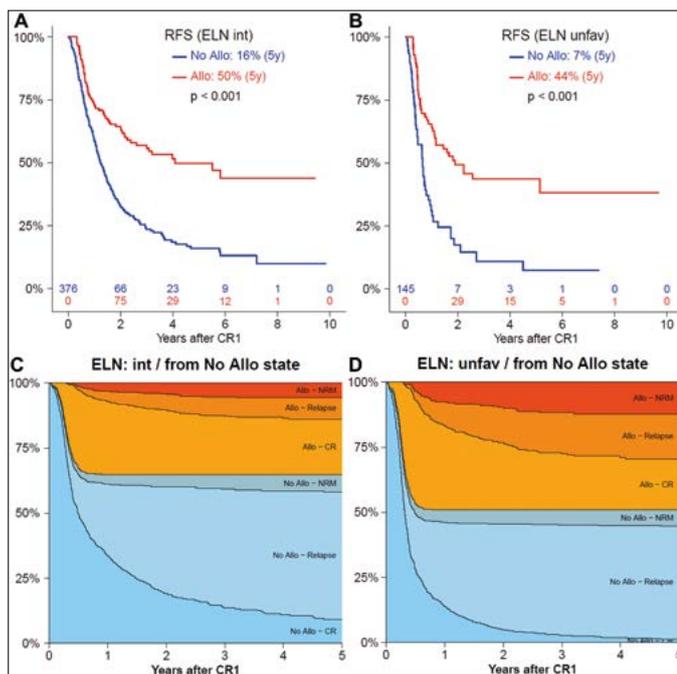


Figure 1.

INTRODUCTION/OBJECTIF

Little is known about the outcomes of HSCT in this elderly patients with acute myeloid leukemia. We used the database of the Francophone society for stem cell transplantation and cellular therapy to address this question in a large cohort of patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1167 consecutive patients aged ≥ 60 years with AML in complete remission (CR), transplanted between January 1st 2006

and January 1st 2016, reported to ProMISe (Project Manager Internet Server), an internet-based system shared by 36 Francophone transplantation centers, were reviewed. Cytogenetic risk was assessed according to the European Leukemia Network 2017 for patients in first complete remission. Data were analyzed using proportional hazards models and proportional sub-distribution hazards models in presence of competing risks.

RÉSULTATS

Characteristics are detailed in Table 1. The median age at HSCT was 62.9 years (Interquartile range –IQR 61.9-66.1). Patients aged ≥ 60 years but less of 65 represented 63.8% of the population with 68.2% of patients transplanted in the recent period (2011-2016). Most patient had *de novo* AML (91.6%), in first CR (76.9%) with intermediate risk (83.8%) according to ELN-2017 classification. A matched unrelated donor (MUD) was used in 45% of transplants and the majority of patients received peripheral blood stem cells (83.7%). Half of the patients received fludarabine and 2 days busulfan as conditioning regimen. The majority of patients (70.9%) received anti-thymocyte globuline (ATG). Engraftment occurred in 1089 patients (93.3%; 95%CI, 91.9-94.8). Day 100 cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD was 24.6% (15.7% grade II; 5.8% grade III; 3% grade IV). At last follow up, 378 patients had developed chronic GVHD (severe in 37.2% of them; 95%CI, 34.0-40.3). With a median follow-up of 3.5 years

(95% CI, 3.1-3.7 years), overall survival (OS) and LFS probabilities at 3 years were 50.7% (95% CI, 47.7-54.0) and 44.8% (95% CI, 41.8-48.1), respectively. In multivariable analysis, the only factor associated with worse OS was the use of a mismatched unrelated donor compare to MUD [Hazard Ratio (HR): 1.35 (95% CI, 1.01 to 1.80), $p=0.04$]. At 3 years, relapse incidence was 34.4% (95% CI, 31.5-37.4). The use of a sibling donor compared to MUD [Sub-distribution Hazard Ratio (SHR): 1.49 (95% CI, 1.19 to 1.87), $p<0.001$], poor risk AML in CR1 according to ELN classification [SHR: 1.49 (95% CI, 1.10 to 2.02), $p=0.01$], as well as the use of ATG in the conditioning regimen [SHR: 1.57 (95% CI, 1.21 to 2.05), $p<0.001$] were associated with a higher risk of relapse. During the study, 534 patients died (main causes of death was relapse, 53%); leading to a CI of NRM of 20.7% at 3 years (95% CI, 18.2-23.2). A Karnofsky score above 90% [SHR: 0.74 (95% CI, 0.56 to 0.98), $p=0.04$] and the use of a sibling donor compare to MUD [SHR: 0.43(95% CI, 0.30 to 0.63), $p<0.001$] were associated with reduced NRM.

DISCUSSION

With more than 3 years follow-up, the use of a mismatched unrelated donor was the only factor associated with worse overall survival in this population of AML patients aged of 60 years or more. Relapse appeared as the first cause of death, independently related to AML ELN poor risk classification, but also to the use of a sibling donor and of ATG in the conditioning regimen.

CONCLUSION

This study highlights the major role of alloreactivity in this particular population, where modulation of T-cell alloreactivity as well as donor choice should be urgently addressed in well-designed prospective trials.

CO-I-5

ÉTUDE DE SURVIE DES CANDIDATS À UNE ALLOGREFFE EN L'ABSENCE DE DONNEUR GÉNOIDENTIQUE ET GREFFES AVEC UN DONNEUR HLA 10/10 OU UN DONNEUR ALTERNATIF – ÉTUDE OU INCOMPAGREFFE

GARBAN Frederic^(1,2), **DETEIX Clémence**⁽¹⁾, **MESNIL Florence**⁽²⁾, **FURST Sabine**⁽³⁾, **MILPIED Noel**⁽¹⁵⁾, **YAKOUB AGHA Ibrahim**⁽¹¹⁾, **FEGUEUX Nathalie**⁽¹⁰⁾, **PEFFAULT DE LATOUR Régis**⁽¹²⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽¹⁴⁾, **LABUSSIÈRE Hélène**⁽⁷⁾, **HUYNH Anne**⁽⁹⁾, **LAROSA Fabrice**⁽⁶⁾, **BOURHIS Jean Henri**⁽⁸⁾, **CAHN Jean Yves**⁽¹⁾, **CHANTEPIE Sylvain**⁽⁵⁾, **BAY Jacques Olivier**⁽⁴⁾, **AUDAT Françoise**⁽²⁾, **FAUCHER Catherine**⁽²⁾, **MARRY Evelyne**⁽²⁾

(1) CHU de Grenoble Alpes, Grenoble Cedex 9, FRANCE; (2) Agence de la Biomédecine, La Plaine Saint Denis, FRANCE; (3) Institut Paoli Calmette, Marseille, FRANCE; (4) CHU de Clermont Ferrand, Clermont

Variables	Number (%)
Total number of patients	1167
Number of patients according age at transplant, no (%)	
<65	834 (71.5)
65 - <70	313 (26.8)
70 and more	20 (1.7)
Year of transplant, no. (%)	
2006-2010	371 (31.8)
2011-2015	796 (68.2)
Male gender, no. (%)	670 (57.5)
Karnofsky score prior to transplant, no. (%)	
<90%	339 (29)
90% - 100%	696 (59.7)
Not reported	132 (11.3)
ELN-risk (2017) for patients in CR1, no. (%)	
Good	5 (0.5)
Intermediate	752 (64.4)
Poor	140 (15.6)
Disease status at transplant, no. (%)	
CR1	897 (76.9)
CR2	270 (23.1)
Disease type, no. (%)	
De novo AML	1069 (91.6)
Secondary AML	98 (8.4)
Donor type, no. (%)	
MUD	382 (32.7)
MUD	525 (45)
MMUD	126 (10.8)
Haplo-identical transplant	44 (3.8)
Cord blood	90 (7.7)
Donor/recipient gender matching, no. (%)	
Female/Male	243 (21)
Donor/recipient CMV serostatus, no. (%)	
Negative/Positive	350 (30.3)
Conditioning regimen, no. (%)	
RIC, no. (%)	1088 (93.8)
Type	
Flu-TBI/2gray	141 (12.1)
Flu-Bu2	576 (49.4)
Flu-Bu3	88 (7.5)
Flu-Bu4	37 (3.2)
Flu-Melphalan	53 (4.5)
Others	272 (23.3)
Anti-thymocyte globulin in the conditioning regimen, no. (%)	
Yes	827 (70.9)
GVHD prophylaxis, no. (%)	
CSA ± MMF or MTX	1023 (89.4)
Source of stem cells, no. (%)	
Peripheral blood	977 (83.7)
Bone marrow	100 (8.6)
Cord blood	90 (7.7)
Graft composition, no. (%)	
Total nucleated cells, median (IQR) $\times 10^9$ /kg	8.6 (5.4-12.6)
CD34 ⁺ cells, median (IQR) $\times 10^7$ /kg	5.8 (3.7-7.6)
Interval from diagnosis to HCT, median (range) mo	
Less than 6 months	536 (45.9)
6 - 12 months	364 (31.2)
More than 12 months	267 (22.9)

Table 1.

Ferrand, FRANCE; (5) CHU de Caen, Caen, FRANCE; (6) CHU de Besançon, Besançon, FRANCE; (7) Hospices Civils de Lyon - CH Lyon SUD, Lyon, FRANCE; (8) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE; (9) Oncopole CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE; (10) CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE; (11) CHRU de Lille, Lille, FRANCE; (12) CHU Saint Louis, Paris, FRANCE; (13) CHU Saint Antoine, Paris, FRANCE; (14) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE; (15) CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les leucémies aiguës constituent la majorité des indications d'allogreffe de CSH. En l'absence de donneur génétique ou compatible en HLA 10/10, une allogreffe reste possible grâce à 3 types de donneurs alternatifs : non apparenté 9/10, apparenté haplo-identique ou sang de cordon. Ces deux derniers offrant un avantage théorique en terme de délai de recherche du donneur, il est important d'étudier l'impact du délai de recherche du donneur dans le résultat de la greffe. L'étude a pour but : comparer la survie globale à 18 mois à partir de l'indication de greffe en l'absence de donneur génétique, entre 4 groupes de patients allogreffés : donneur non apparenté HLA 10/10, non apparenté HLA 9/10, haplo identique et sang placentaire.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude rétrospective de registre, multicentrique, de 1302 patients atteints de LAM allogreffés entre 2013 et 2015 avec un donneur non apparenté 10/10 (n=803), un donneur non apparenté 9/10 (n=219), du sang placentaire (n=153) ou un donneur familial haplo-identique (n=127). Les données sont issues du croisement des données du Registre France Greffe de Moelle et de la base Promise. En l'absence d'inscription, la date de la recherche informatique est utilisée. L'effet « donneur » sur la survie globale, la survie post-inscription, la survie post-greffe et la TRM a été évalué par analyse multivariée, en ajustant sur : état de la maladie à la greffe, caractère secondaire de la LAM, l'âge, le conditionnement, le pronostic génétique, le sexe mismatch, le CMV, le délai inscription-greffe, et en tenant compte des risques compétitifs pour la TRM.

RÉSULTATS

La survie globale des patients dans les 18 mois après inscription n'est pas significativement différente selon les groupes : la survie brute est de 67,5% [64,0%-70,9%] pour le groupe 10/10, 62,8% [55,9%-69,7%] pour le groupe 9/10, 65,1% [57,3%-72,9%] pour le groupe sang de cordon et 66,6% [58,0%-75,2%] pour le groupe haplo-identique. De même, la survie globale dans les 12 mois post-greffe n'est pas significativement différente avant ajustement sur les autres facteurs : respectivement 67,9% [64,5%-71,3%]; 60,3% [53,3%-67,4%]; 67,0% [59,3%-74,7%]; 60,3% [51,3%-69,2%]. Toutefois, après ajustement, on observe un risque relatif légèrement défavorable pour les 9/10 par rapport aux autres groupes. La mortalité liée au traitement dans les 12 mois post-greffe est significativement différentes dans les 4 groupes avant ajustement, mais cette différence n'est pas retrouvée après ajustement. Il existe une corrélation entre un délai court inscription - greffe et une meilleure survie ou une moindre TRM dans les 12 mois post-greffe.

DISCUSSION

L'étude a été restreinte aux LAM de l'adulte avec un suivi de 12 mois au moins post allogreffe. Pour autant il n'y a pas de différence de survie globale, montrant que les équipes de greffe ont pu s'adapter pour gérer les complications des différents donneurs alternatifs. Nos données, comme d'autres études, soulignent un impact favorable du délai court entre l'inscription et l'allogreffe sur la survie post-greffe.

CONCLUSION

Nous présentons une étude originale prenant en compte dans le résultat de la greffe, le délai de recherche du donneur et la nature des différents donneurs alternatifs pour greffes récentes. Sur la survie globale à 18 mois, il n'y a pas de différences entre les groupes, en revanche il est d'intérêt de raccourcir le délai d'organisation de greffe pour améliorer la survie post greffe.

CO-II-1

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU RUXOLITINIB DANS LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE EN PÉDIATRIE

LAISNE Louise⁽¹⁾, NEVEN Bénédicte⁽²⁾, DALLE Jean Hugues⁽³⁾, GALAMBRUN Claire⁽⁴⁾, ESVAN Maxime⁽¹⁾, RENARD Cécile⁽⁵⁾, RIALLAND Fanny⁽⁶⁾, SIRVENT Anne⁽⁷⁾, GANDEMER Virginie⁽¹⁾

(1) Hôpital Sud, Rennes, FRANCE; (2) Hôpital Necker enfants malades, Paris, FRANCE; (3) Hôpital Robert Debré, Paris, FRANCE; (4) Hôpital La Timone, Marseille, FRANCE; (5) IHOPe, Lyon, FRANCE; (6) Hôpital femme-enfant-adolescent, Nantes, FRANCE; (7) Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Nous avons mené une étude rétrospective nationale multicentrique en France pour évaluer l'efficacité et la tolérance du ruxolitinib chez des enfants présentant une maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante (GVHa-CR) après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les patients ont été recrutés entre août 2013 et janvier 2017 dans les 15 centres de transplantation pédiatrique en France. Les patients transplantés étaient éligibles s'ils répondaient aux critères suivants : âgés de moins de 18 ans à la transplantation, recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, présentant une GVHa-CR, de grade ≥ 2 et traités avec du ruxolitinib. L'échec du traitement a été défini par l'absence d'amélioration de la GVH, la détérioration de la GVH d'au moins 1 grade dans n'importe quel organe, le développement de manifestations aiguës de GVH dans un organe précédemment non affecté et l'utilisation de tout traitement supplémentaire pour contrôler la maladie.

RÉSULTATS

31 patients ont reçu du ruxolitinib pour une GVHa-CR. 6 patients ont obtenu une réponse complète à J28 après le début du traitement mais finalement 20 patients (64,5 %) ont obtenu une réponse complète avec un délai médian de 41 jours (5 à 93 jours). Deux patients ont eu une réponse partielle et 9 patients ont eu un échec thérapeutique. Le taux de réponse global était de 71 %. Vingt-quatre des 31 patients étaient en vie à un délais de suivi médian de 685 jours (177 à 1183 jours) après la transplantation. Une répllication virale (incluant CMV, EBV et ADV) a été observée dans 54 % des cas. Nous n'avons pas observé d'effets indésirables hématologiques sévères et les cytopénies nécessitant une modification des doses de ruxolitinib ont toujours été résolutive. La dose initiale médiane de ruxolitinib était de 0,5 mg / kg / jour avec une grande disparité (0,1 mg / kg / jour à 1,2 mg / kg / jour). Nous n'avons pas pu montrer de facteurs prédictifs de réponse ni de relation entre la dose initiale et l'efficacité.

DISCUSSION

Le ruxolitinib présente de meilleurs taux de réponse que les autres agents immunosuppresseurs utilisés pour la GVHa-CR, y compris dans les cas d'atteinte gastro-intestinale ou d'atteinte sévère avec une tolérance satisfaisante.

CONCLUSION

Le ruxolitinib peut constituer un traitement de deuxième intention prometteur pour les enfants atteints d'une GVHa-CR, sous réserve d'une étude prospective à plus grande échelle.

CO-II-2

LES CSM DE CORDON OMBILICAL SONT UNE THÉRAPIE CELLULAIRE INTÉRESSANTE POUR FAVORISER LA PRISE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES HUMAINES SANS MAJORER LE RISQUE DE MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE DANS UN MODÈLE MURIN NSG

POCHON Cécile^(1,2), NOTARANTONIO Anne-Béatrice⁽²⁾, FOUQUET Guillemette⁽³⁾, MOULIN David⁽²⁾, CHARIF Naceur⁽²⁾, REPEL Loïc^(1,2), BENSOUSSAN Danièle^(1,2), D'AVENI Maud^(1,2), RUBIO Marie-Thérèse^(1,2)

(1) University Hospital of Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, FRANCE; (2) IMoPA, Biopôle, UMR 7365 CNRS-UL, Nancy, FRANCE; (3) Institut Imagine, Laboratory of molecular mechanisms of hematologic disorders and therapeutic implications, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse (CSM-MO) favorisent l'hématopoïèse, dans des modèles de

niche médullaire *in vitro*, et *in vivo* pour des patients atteints d'aplasie médullaire. Les CSM ont aussi un potentiel immunomodulateur et leur intérêt est évalué pour le traitement de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) dans des essais cliniques. Les CSM de gelée de Wharton (CSM-GW), expansées à partir du cordon ombilical, sont d'obtention plus facile, et possèdent des capacités immunomodulatrices au moins équivalentes aux CSM-MO, raison pour lesquelles nous avons étudié ces cellules dans la greffe de CSH.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons tout d'abord mis au point les techniques d'expansion des CSM-GW en grade clinique. Ces CSM-GW ont été étudiées pour leurs propriétés immunomodulatrices *in vitro* par co-culture des CSM-GW avec des lymphocytes T activés (de façon allogénique en culture mixte lymphocytaire et de façon non spécifique par les anticorps antiCD3 et antiCD28). De plus, nous avons étudié l'intérêt de ces CSM-GW dans un modèle préclinique murin (NSG) de greffe de CSH.

RÉSULTATS

in vitro, les CSM-GW cultivées en grade clinique exercent un effet antiprolifératif sur les lymphocytes CD4 activés de façon allogénique ou non spécifique. Cet effet est majoré si les CSM-GW sont activées par une cytokine pro-inflammatoire X. L'activation par X augmente l'expression membranaire des CSM-GW de PDL1, PDL2, VCAM1, ainsi que leur synthèse d'IL-6 et TGF- β 1. Puisque les CSM-GW sont destinées à être injectées par voie intraveineuse, nous avons étudié l'effet du plasma humain sur ces cellules: nous avons observé que les CSM-GW deviennent sénescents dans le plasma humain en normoxie ($p < 0.0001$), par marquage de la bêtagalactosidase couplé à l'incorporation d'EdU. Cette sénescence survenant dès 3 jours de culture est liée à la concentration élevée de Fibrinogène (Fg) (> 1.2 g/L). Les CSM une fois sénescents sont détruites par des PBMC allogéniques.

Ces résultats liés au plasma et au Fg pourraient expliquer que chez la souris NSG irradiée (Figure), seules des injections répétées (J0, J7±J14) de CSM-GW-X après greffe de PBMC humaines, ont permis une prolongation de survie par ralentissement des signes cliniques de xénoGVH ($p < 0.0001$). En revanche, chez des souris non irradiées, conservant quelques DC et macrophages efficaces, et recevant des cytokines humaines SCF, TPO, Flt3L et GM-CSF, l'injection précoce à J2

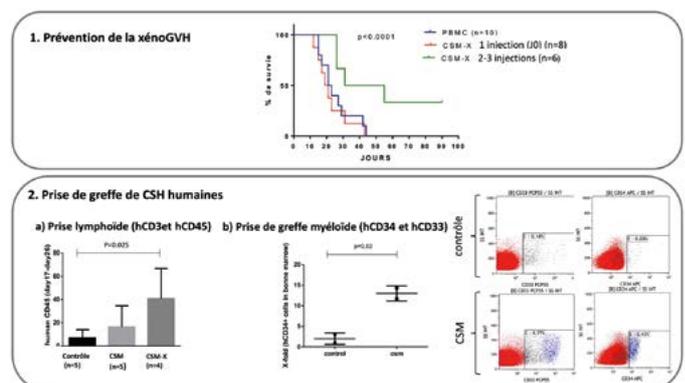


Figure 1.

et J7 de 500 000 CSM-GW après injection de cellules souches périphériques humaines améliore la prise de greffe myéloïde (hCD34+ et hCD33+) médullaire à J50 ($p=0.02$). Les CSM-GW-X à J2 et J7 accélèrent au contraire la prise de greffe lymphoïde ($p=0.025$).

DISCUSSION

Ces éléments nous éclairent sur le devenir des CSM, et leur potentiel *in vivo*, qui semble dépendre de la répétition des injections et de leur délai après greffe de PBMC ou de CSP humaines.

CONCLUSION

Ces data précliniques quant à l'effet d'injections précoces de CSM-GW sur la prise de greffe hématopoïétique humaine avec un effet protecteur vis-à-vis de la GVH sont encourageantes pour envisager des applications dans les contextes de greffe avec risque de non prise.

CO-II-3

L'ÉVALUATION DE LA MALADIE RÉSIDUELLE MINIME PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX PRÉDIT LE RISQUE DE RECHUTE CHEZ LES PATIENTS AVEC MYÉLOME MULTIPLE TRAITÉS PAR ALLOGREFFE EN TANDEM SUIVIE DE BORTÉZOMIB EN CONSOLIDATION

ROY Jean⁽¹⁾, AHMAD Imran⁽¹⁾, TERRA Rafik⁽¹⁾, LANDAIS Séverine⁽¹⁾, NKOUÉ Céline⁽¹⁾, SEBAG Michael⁽²⁾, LEMIEUX-BLANCHARD Émilie⁽³⁾, BAMBACE Nadia⁽¹⁾, BERNARD Léa⁽¹⁾, COHEN Sandra⁽¹⁾, DELISLE Jean-Sébastien⁽¹⁾, KISS Thomas⁽¹⁾, LACHANCE Silvy⁽¹⁾, ROY Denis-Claude⁽¹⁾, SAUVAGEAU Guy⁽¹⁾, LEBLANC Richard⁽¹⁾

(1) Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CANADA; (2) Centre universitaire de santé McGill, Montréal, CANADA; (3) Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, CANADA

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de cellules souches (allo GCS) est le seul traitement curatif pour le myélome multiple (MM) mais demeure associée à de multiples complications morbides dont la rechute et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Le bortézomib (BTZ), l'un des médicaments les plus efficaces contre le MM, a aussi des propriétés immunosuppressives. Nous avons émis l'hypothèse que le BTZ après l'allo GCS pourrait améliorer à la fois l'effet anti-MM et diminuer l'incidence de rechute et de GVHD chronique (c). Nous voulions aussi évaluer prospectivement la valeur prédictive de la maladie résiduelle minime (MRD) médullaire par une méthode très précise de cytométrie en flux.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les patients avec MM *de novo* de ≤ 65 ans et cytogénétique défavorable, ISS 3, leucémie plasmocytaire ou de ≤ 50 ans

avec donneur HLA 8/8 sont éligibles à cette étude prospective. Après induction et autogreffe, une allo GCS nonmyéloblastive est faite, suivie de BTZ aux 2 semaines débutant à J+120 x 1 an. La prévention de la GVHD inclut MMF et tacrolimus avec sevrage complet à J+100 (donneur apparenté) ou J+180 (donneur non apparenté). La réponse est évaluée selon les critères de l'IMW. La MRD est évaluée sur 10×10^6 cellules médullaires par cytométrie de flux ($\geq 10^{-5}$) utilisant le protocole EuroFlow à 8 couleurs (CD45, CD38, CD138, CD56, CD19, CD27, CD81, CD117, Cylgk and Cylgl) avant l'allo GCS, avant le BTZ, puis aux 3 mois pour 2 ans.

RÉSULTATS

37 patients (âge médian : 53 ans) ont été allogreffés, dont 60% d'un donneur non apparenté. Un ISS 3 est retrouvé chez 43% et une cytogénétique défavorable chez 54%. Le suivi médian est de 21 mois et 34 patients ont débuté le BTZ. Peu d'effets secondaires ont été notés avec l'administration de BTZ. Les incidences de GVHD aiguë de grade II-IV et III-IV sont de 26% et 11%. Les incidences de GVHc modérée/sévère et sévère sont 47% et 10%, avec atteinte buccale, cutanée et hépatique surtout. Comparativement à 27 contrôles historiques, l'incidence de GVHdc modérée/sévère est plus faible chez les patients ayant reçu du BTZ (47% vs 78%; $p=0.002$), avec atteinte oculaire et buccale moins fréquentes. Trois patients sont décédés, avec une mortalité sans rechute de 8% à 24 mois. Le BTZ a amélioré le taux de réponse complète (RC), passant de 64% à 85% et de RC immunophénotypique de 25% à 59%, (Tableau 1). La survie globale et la survie sans progression sont de 90% et 65% à 24 mois (Fig. 1). La présence de ≤ 50 cellules de MM dans la moelle 10 mois après l'allo GCS est associée à une plus faible probabilité de progression (15% vs 80%, $p=0.03$; Fig. 2).

	Induction (%) N = 37	After ASCT (%) N = 37	After Allo SCT (%) N = 37	During BTZ (%) N = 34	After BTZ (%) N = 21	
ICR	NE	7 (19%)	9 (24%)	20 (59%)	12 (57%)	
sCR	5 (14%)	22%	7 (19%)	57%	9 (24%)	62%
CR	3 (8%)	7 (19%)	5 (14%)	0	0	0
VGPR	19 (51%)	13 (35%)	10 (27%)	2 (6%)	1 (5%)	1 (5%)
PR	10 (27%)	3 (8%)	2 (5%)	0	0	0
SD	0	0	0	0	0	0
PD	0	0	2 (5%)	3 (9%)	7 (33%)	

ASCT: autologous stem cell transplantation; Allo SCT: allogeneic stem cell transplantation; BTZ: bortezomib; ICR: immunophenotypic complete response; NE: not evaluated; sCR: stringent complete response; CR: complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease

Tableau 1.

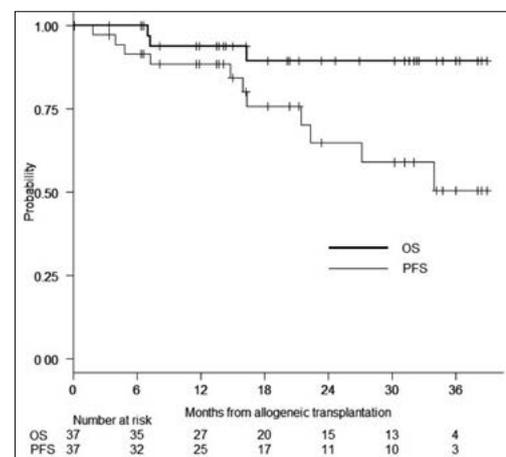


Figure 1.

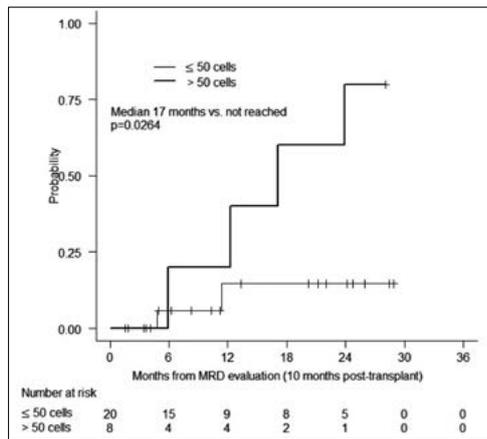


Figure 2.

DISCUSSION

Dans une cohorte de 37 patients avec MM nouvellement diagnostiqué et à mauvais pronostic, la greffe tandem auto-allo suivie de BTZ aux 2 semaines pendant 1 an est sécuritaire avec un taux de mortalité de seulement 8%. Une MRD médullaire de ≤ 50 cellules en utilisant le protocole EuroFlow semble prédire une rémission prolongée et pourrait être utilisée comme objectif thérapeutique à atteindre lors de futures études de greffe tandem auto-allo pour le MM. Un seuil supérieur pourrait aussi servir à justifier d'autres interventions médicamenteuses après l'allogreffe.

CONCLUSION

L'allo GCS tandem suivie de BTZ en consolidation est sécuritaire et mène à un taux élevé de rémission complète immunophénotypique. L'identification de ≤ 50 cellules myélomateuses 10 mois après l'allo GCS/6 mois après le BTZ semble prédire une évolution favorable. Enfin, le BTZ après l'allo GCS semble aussi diminuer l'incidence et la sévérité de la GVHc.

CO-II-4

ÉVALUATION DE LA MALADIE RÉSIDUELLE DANS LES FRAGMENTS OVARIENS PRÉLEVÉS DANS LE CADRE DE LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ DES PATIENTES EN RÉMISSION COMPLÈTE DE LEUCÉMIE AIGÛÉ LYMPHOBLASTIQUE

CHEVILLON Florian⁽¹⁾, DALLE Jean Hugues⁽²⁾, ARFEUILLE Chloé⁽²⁾, CHALAS Céline⁽³⁾, PASSET Marie⁽¹⁾, DROUINEAUD Véronique⁽³⁾, UZUNOV Madalina⁽⁴⁾, RAHAL Ilhem⁽¹⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽¹⁾, DEGAUD Michael⁽⁴⁾, CAYUELA Jean-Michel⁽¹⁾, ALCANTARA Marion⁽⁵⁾, CABANNES-HAMY Aurélie⁽¹⁾, BOISSEL Nicolas⁽¹⁾, CLAPPIER Emmanuelle⁽¹⁾, POIROT Catherine⁽¹⁾, DHÉDIN Nathalie⁽¹⁾

(1) Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, Paris, FRANCE; (2) Hôpital Robert Debré, Bd Serrurier, Paris, FRANCE; (3) Hôpital Cochin-Port Royal, 123 boulevard de Port Royal, Paris, FRANCE; (4) Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital, Paris, FRANCE; (5) Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, Paris

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les conditionnements myéloablatifs avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine d'infertilité. L'autogreffe de cortex ovarien cryoconservé avant allogreffe permet de restaurer la fertilité¹. Chez les patientes traitées pour une leucémie aiguë (LA), le risque d'infiltration leucémique des fragments ovariens et de réintroduction de la maladie après autogreffe de fragment ovarien est mal connu mais classiquement considéré élevé².

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De janvier 2015 à juin 2018, une analyse de la maladie résiduelle (MRD) dans les fragments ovariens a été proposée à des patientes en rémission complète d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez lesquelles une préservation de fertilité était réalisée avant allogreffe. L'analyse de la MRD a été réalisée si possible dans un fragment de cortex et un fragment de médullaire ovariens selon les recommandations EuroMRD et de l'European Against Cancer.

RÉSULTATS

L'analyse a été réalisée chez 14 patientes dans 3 centres : 12 traitées pour LAL B, 1 pour LAL T et 1 pour LA de phénotype mixte. Les cibles de MRD étaient des réarrangements clonaux des gènes des immunoglobulines et du TCR (n : 12), le point de cassure génomique MLL-AF4 (n : 1) et les transcrits de fusion BCR-ABL1 (n : 1). L'indication de l'allogreffe était une réponse moléculaire suboptimale (n : 8), une rechute (n : 5) ou un chromosome Philadelphie (n : 1). L'âge médian à l'allogreffe était 18,2 ans (1.1-35.2 ans). Avec un suivi médian après allogreffe de 8,1 mois (0.8-29.8 mois), aucune rechute n'a été constatée. Sept patientes (50%) avaient une MRD détectable inférieure à 10^{-3} dans les fragments

Patiente	Type de LAL	Marqueur moléculaire	MRD dans la MO	MRD dans le cortex	MRD dans la médullaire
1	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Positive < 10^{-4}	Positive < 10^{-4}
2	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Indétectable	Positive < 10^{-4}
3	LAL B	Ig/TCR	Positive 1.10^{-3}	Positive < 10^{-3}	Positive < 10^{-3}
4	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	NR	Indétectable
5	LAL B	Ig/TCR	Positive < 10^{-4}	Positive < 10^{-4}	Positive < 10^{-4}
6	LAL T	Ig/TCR	Positive 2.10^{-4}	Indétectable	Indétectable
7	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable
8	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable
9	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Indétectable	Indétectable
10	LAL B Phi positive	Transcrits M BCR-ABL1	Indétectable	0,005%	0,005%
11	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	NR	Positive < 10^{-4}
12	LAL B	Ig/TCR	Indétectable	Indétectable	Échec
13	LAL B MLL réarrangé	Points de cassure génomiques MLL-AF4	Indétectable	Indétectable	Indétectable
14	LA de phénotype mixte	Ig/TCR	Positive < 10^{-5}	Positive 3.10^{-5}	Positive < 10^{-5}

MO : moelle osseuse ; NR : non réalisé ; Ig-TCR : Immunoglobulin and T cell receptor
Une MRD indétectable signifie que le taux de MRD est négatif avec une sensibilité de 10^{-4} à 10^{-5} .
Les résultats de MRD BCR-ABL1 sont exprimés en ratio de transcrits BCR-ABL1/ABL1.

Tableau 1. Evaluation de la maladie résiduelle dans les ovaires et la moelle osseuse.

ovariens et 7 avaient une MRD indétectable. Cinq patientes (35 %) présentaient une discordance entre l'évaluation dans l'ovaire et la moelle: 4 une MRD détectable dans l'ovaire et non dans la moelle et 1 une MRD détectable dans la moelle et non dans l'ovaire.

DISCUSSION

Des cellules leucémiques ont été détectées dans les ovaires de patientes ayant une MRD indétectable dans la moelle. Cela suggère que les cellules leucémiques pourraient persister de manière préférentielle dans l'ovaire. Toutefois, leur viabilité et capacité à induire une rechute ne sont pas connues et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer cela. Nos résultats nécessitent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patientes avec un suivi plus long pour évaluer l'impact de la MRD dans l'ovaire sur le risque de rechute post greffe.

CONCLUSION

L'autogreffe de cortex ovarien peut être proposée chez les patientes atteintes de LAL si la MRD, évaluée par des techniques sensibles au sein d'un fragment ovarien, est indétectable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*, 2017. 377(17): p.1657-65.
2. Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*, 2013. 99(6): p. 1514-22.

CO-II-5

UN RÉCEPTEUR CHIMÉRIQUE À L'ANTIGÈNE (CART-CELL) DE 3^e GÉNÉRATION EST CYTOTOXIQUE CONTRE LA CELLULE SOUCHE LEUCÉMIQUE EXPRIMANT LA PROTÉINE IL-1RAP

FERRAND Christophe⁽¹⁾, **WARDA Walid**^(1,6), **NETO DA ROCHA Mathieu**⁽¹⁾, **TRAD Rim**⁽¹⁾, **LAROSA Fabrice**⁽²⁾, **DECONINK Eric**^(1,2), **CAILLOT Denis**⁽³⁾, **FAURE Cyril**⁽⁴⁾, **MOLDOVAN Marius**⁽⁵⁾, **FAJLOUN Ziad**⁽⁶⁾, **DAGUIDAU Etienne**^(1,2), **DESCHAMPS Marina**⁽¹⁾, **ADOTEVI Olivier**^(1,2), **GARNACHE-OTTOU Francine**⁽¹⁾, **BIICHELE Sabeha**⁽¹⁾

(1) EFSBFC-INSERM UMR1098-UBFC, Besançon, FRANCE; (2) CHU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE; (3) CHU Dijon Bourgogne, Dijon, FRANCE; (4) CHI Haute-Saône, Vesoul, FRANCE; (5) CHU Nord Franche-Comté, Belfort, FRANCE; (6) Libanese University, Tripoli, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

Dans la LMC, la persistance des cellules souches leucémiques (CSL) après traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (iTKs) pourrait expliquer les rechutes moléculaires observées chez

les patients en arrêt de traitement. Des traitements alternatifs/additionnels permettraient d'éradiquer ces CSL quiescentes. L'objectif est de valider la preuve de concept d'une immunothérapie cellulaire par CART-cells ciblant la protéine membranaire IL-1RAP (protéine accessoire au récepteur d'interleukine-1) exprimée par la CSL.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons construit un vecteur lentiviral portant un CAR de 3^e génération (CD28-4.1BB-CD3z), un gène de sélection (dCD19) et sécurisé par le gène suicide iCASP9. Les CART-cells produits ont été validés *in vitro* contre des lignées cellulaires ou cellules primaires IL-1RAP+ de patients LMC et *in vivo* dans des modèles de xénogreffe tumorale de souris humanisée NSG.

RÉSULTATS

En présence des cibles IL-1RAP+, des CART-cells produits à partir de donneurs sains ou de patients LMC sous iTKs, prolifèrent, expriment de l'IFN γ , sécrètent des cytokines inflammatoires (IL-2, TNF α , IL-4, IL-6), dégranulent et sont cytotoxiques.

In-vivo, dans des souris NSG, la réduction de la masse tumorale est observée 4 jours après injection des CART-cells, jusqu'à disparition totale et durable. Des CART-cells autologues, de patients LMC sous iTKs, dirigés contre leurs cellules leucémiques ou contre leurs greffons de CSP respectifs, cryoconservés depuis plus de 15 ans, éradiquent les cibles avec une efficacité de plus de 80%.

DISCUSSION

En terme de toxicité, Les IL-1RAP CART-cells, co-cultivées avec des cellules sanguines autologues, n'affectent pas les lymphocytes ni les polynucléaires, mais ciblent les monocytes IL-1RAP+, avec cependant une efficacité différentielle avec les cellules leucémiques. La toxicité potentielle sur le système hématopoïétique, évaluée *in vivo*, dans des modèles de souris reconstituées avec des cellules CD34+ humaines de sang de cordon n'a montré aucune nocivité sur les cellules CD34+ ou immunocompétentes (CD3+, CD19+, CD14+, CD56+ ou CD11c+).

Enfin, nous avons montré que le système suicide permettait d'éliminer les CART-cells *in vitro* (88.93 \pm 4.2%, n=4) ou *in vivo* (87 \pm 7.32%, n=3) après exposition 24h à l'AP1903 (Rimiducid®).

CONCLUSION

Nous avons validé, dans le modèle LMC, la possibilité de cibler la CSL IL-1RAP+ par CART-cells. La toxicité limitée et la sécurisation par le système suicide laisse entrevoir une évaluation clinique et des applications dans d'autres hémopathies.

CO-II-6

LENTI-D, UNE THÉRAPIE GÉNIQUE PAR CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES TRANSFECTÉES POUR LE TRAITEMENT DE L'ADRÉNOLEUCODYSTROPHIE CÉRÉBRALE : RÉSULTATS DE SÉCURITÉ ET D'EFFICACITÉ D'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE DE PHASE 2/3 EN COURS

DALLE Jean-Hugues⁽¹⁾, EICHLER Florian⁽²⁾, THRASHER Adrian J.⁽³⁾, DUNCAN Christine⁽⁴⁾, ORCHARD Paul J.⁽⁵⁾, DE OLIVEIRA Satiro⁽⁶⁾, LUND Troy C.⁽⁷⁾, SEVIN Caroline⁽⁸⁾, AMARTINO Hernan⁽⁹⁾, SMITH Nicholas J.C.⁽¹⁰⁾, MCNEIL Elizabeth⁽¹¹⁾, CHIN Win⁽¹¹⁾, AUBOURG Patrick⁽⁸⁾, WILLIAMS David⁽¹²⁾

(1) Hôpital Universitaire Robert-Debré, Paris, FRANCE; (2) Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, ÉTATS-UNIS; (3) University College London, Great Ormond Street Hospital Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, ROYAUME-UNI; (4) Boston Children's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston, ÉTATS-UNIS; (5) University of Minnesota Children's Hospital, Minneapolis, ÉTATS-UNIS; (6) University of California, Los Angeles, Los Angeles, ÉTATS-UNIS; (7) University of Minnesota Children's Hospital, Minneapolis, ÉTATS-UNIS; (8) Hôpital Bicêtre - Hopitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, FRANCE; (9) Fundacion Investigar, Buenos Aires, ARGENTINE; (10) Women's and Children's Hospital, Adelaide, AUSTRALIE; (11) bluebird bio, Cambridge, Ma, ÉTATS-UNIS; (12) Harvard Medical School, Boston Children's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston, ÉTATS-UNIS

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) se caractérise par une démyélinisation inflammatoire entraînant une perte progressive de la fonction neurologique et conduisant au décès. Le diagnostic et le traitement précoces sont essentiels pour assurer des résultats optimaux à long terme. Seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques a démontré son efficacité.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le médicament Lenti-D (DP) est une thérapie génique expérimentale pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie. Les garçons (≤ 17 ans) inclus à un stade précoce de la maladie (score de Loes ≥ 0.5 and ≤ 9 ; marquage IRM positif au Gadolinium; score fonctionnel neurologique (échelle NFS) ≤ 1) dans un essai ouvert de phase 2/3 évaluant l'innocuité et l'efficacité de Lenti-D, ont subi une myéloablation complète suivie d'une perfusion de cellules CD34+ autologues transduites avec le vecteur lentiviral elivaldogene tavalentivec (Lenti-D).

Le critère d'efficacité primaire est la proportion de patients vivants et exempts de déficits fonctionnels majeurs (MFD)

24 mois après la perfusion. Les évaluations de l'innocuité incluaient la proportion de patients souffrant d'échec aigu de la prise de greffe (\geq grade II), de réaction du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique.

RÉSULTATS

Au 01/04/2018, 31 Patients ont été recrutés (29 patients ont reçu le LentiD, le suivi médian étant de 34,0 mois, (extrêmes: 0,4-54.0).

À la suite de l'administration de Lenti-D, tous les patients avec des données évaluables ont montré une reconstitution des neutrophiles (N=26, médiane 13,0 jours, Extr: 11.0-39.0) et des plaquettes (N=24 médiane 30,5 jours, Extr 16,0-55).

Des 17 patients ayant des données évaluables au 24^e mois, 15 (88%) sont toujours en vie, sans MFD et présentent une maladie stable tant à l'imagerie qu'aux tests fonctionnels.

Parmi les 12 patients dont le suivi est inférieur à 24 mois, aucune défaillance multifonctionnelle n'a été reportée à ce jour. Il y a eu aucune preuve de réplication de lentivirus ou d'insertion préférentielle près de sites oncogènes connus.

Aucun rejet de greffe ni de maladie du greffon contre l'hôte ou mortalité liée à la greffe n'ont été signalés. La plupart des événements indésirables rapportés ont été mis en rapport avec le conditionnement myéloablatif par les investigateurs.

DISCUSSION

Ces données suggèrent que le Lenti-D serait une thérapie génique prometteuse pour l'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

CONCLUSION

Le protocole ALD-102 est clos aux inclusions. Un protocole de suivi au très long cours des patients traités par cette thérapie génique est systématiquement proposé aux patients traités par Lenti-D DP afin de continuer à évaluer le profil d'innocuité et d'efficacité de ce médicament dans cette pathologie.

CO-II-7

AUTOGREFFE SANS CRYOCONSERVATION DANS LE MYÉLOME MULTIPLE : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DE CASABLANCA

FARHANE Rime⁽¹⁾, DASSOULI Dounia⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Août 1953, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

La chimiothérapie intensive suivie par une autogreffe est le traitement de première ligne dans le myélome multiple. Il s'agit d'une technique coûteuse étant donné la nécessité de congélation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) collectées afin de préserver leur viabilité jusqu'à la réinjection. D'où l'intérêt de mettre en place l'autogreffe sans cryoconservation

notamment dans les centres à ressources limitées. Au Maroc, cette activité a été démarrée au service d'hématologie de Casablanca à partir de janvier 2014.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude descriptive rétrospective s'étalant sur une période allant de Janvier 2014 à Juin 2017 au service d'hématologie oncologie pédiatrique (SHOP) de Casablanca. Ont été colligés les patients suivis pour myélome multiple (MM) traités par chimiothérapie d'induction et éligibles à l'autogreffe. Les CSH ont été mobilisées par G-CSF, collectées par cytophérèse, puis conservées dans un réfrigérateur à +4°C pendant 2 à 3 jours avant la réinjection. Le conditionnement à base de Melphalan haute dose a été administré à J-1 à raison de 200 mg/m². Après la réinjection des CSH (J0), tous les patients ont bénéficié d'un monitoring des complications et pris en charge selon les guidelines et l'écologie du service.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 93 patients ont été inclus. L'âge médian au diagnostic était de 57 ans [30 ; 68], sex-ratio H/F était de 1,7. Les patients ont été stadifiés selon la classification de Durie et Salmon dans 97,8% des cas et stratifiés selon le score ISS dans 73% des cas. L'étude cytogénétique a été réalisée chez 26 patients, 3 patients avaient t(4,14) et 3 del17p. La chimiothérapie d'induction a consisté en protocole CTD dans 82,7% des cas et en protocole VTD dans 9,6% des cas. La réponse globale (CR+VGPR) était de 72%.

La durée de mobilisation par G-CSF était de 4 jours chez 70% des patients, et de 5 jours chez 30% des patients. La richesse médiane du greffon était de $8,8 \times 10^6$ CD34/Kg [2-38]. La durée médiane d'aplasie était de 9 jours [5-30]. Il n'y a pas eu d'échec de greffe dans notre groupe d'étude.

Tous les patients ont présentés des besoins transfusionnels, avec une médiane de 12 unités de plaquettes et une médiane de 1 culot globulaire. Aucun patient n'a présenté d'incident allergique au cours de la réinjection. La mucite tous grades confondus a été observé chez 59%, les diarrhées ont été retrouvés chez 49,4% des patients, et 72% des patients ont présenté un épisode fébrile (documenté ou pas). A J100 d'autogreffe, l'évaluation a objectivé une réponse globale (CR+VGPR) dans 83,8% des cas, et la mortalité liée à la greffe était de 4,3%. La médiane de survie globale était de 35,7 mois.

DISCUSSION

Les données de la littérature montrent que l'autogreffe sans cryoconservation est une alternative simple et attrayante pour le traitement du MM dans les pays en voie de développement. Des études menées en Inde et en Algérie montrent des caractéristiques de patients et des résultats similaires en matière de survie globale, survie sans progression et la toxicité liée à la greffe.

CONCLUSION

L'autogreffe sans cryoconservation dans le MM est une technique simple, sûr et moins coûteuse avec des résultats équivalents. Cependant, elle possède des inconvénients dont l'incapacité à conserver une partie du greffon pour une deuxième greffe.

CO-III-1

HAPLOIDENTICAL PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS REDUCES THE RISK OF RELAPSE COMPARED TO BONE MARROW IN PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA

CASTAGNA Luca^(1,2), BOUABDALLAH Reda⁽¹⁾, BRAMANTI Stefania⁽²⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, MARIOTTI Jacopo⁽²⁾, HARBI Samia⁽¹⁾, FURST Sabine⁽¹⁾, LEGRAND Faezeh⁽¹⁾, SARINA Barbara⁽²⁾, DE PHILIPPIS Chiara⁽²⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, LEMARIE Claude⁽¹⁾, CALMELS Bories⁽¹⁾, WEILLER Pierre Jean⁽¹⁾, CHABANNON Christian⁽¹⁾, CARLO-STELLA Carmelo⁽²⁾, ARMANDO Santoro⁽²⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Humanitas Clinical and research Hospital, Rozzano, ITALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

In Hodgkin lymphoma (HL), the results obtained using haploidentical donor and PT-Cy are interesting, and in some but not all studies, the good results are due to the reduction of relapse risk, in particular when peripheral blood stem cells (PBSC) are infused instead of bone marrow (BM).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

92 patients were included in 2 centers from 2009 and 2017. All patients but one received a reduced intensity (RIC) or nonmyeloablative (NMAC) conditioning regimen. GVHD prophylaxis consisted of PT-Cy, cyclosporine A (CyA) and mycophenolate mofetil (MMF). The primary aims were to evaluate if the relapse risk was reduced using PBSC as stem cell source and to evaluate if the use of PBSC was followed by an enhanced risk to develop acute and/or chronic GVHD.

RÉSULTATS

Patient characteristics are reported in Table 1. The median follow-up was 30 months. The 2 cohorts were well balanced excepted for median follow-up (longer in the PBSC cohort), conditioning regimen (more reduced intensity in the BM cohort), and comorbidity score (higher in the PBSC cohort). For the whole population, the 3-year overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 66% (54-75) and 59% (48-69), respectively. The cumulative incidence (CI) of relapse was 20% (11-28), the 1-year no-relapse mortality (NRM) was 14% (8-22). The CI of grade 2-4 aGVHD was 24% (16-33) and grade 3-4 was 4% (1-10). The CI of cGVHD moderate-severe was 7% (3-14). The 1y-GVHD-relapsefree survival (GRFS) was 59% (48-68).

Characteristics	All pts	BM	PBSC	p
N	92	53 (58%)	39 (42%)	
Median follow-up (months)	30 (4.7-102)	55.3 (6.7-102)	26.8 (4.7-66)	0.004
Median Age	31 (18-68)	31 (18-65)	32 (19-68)	0.6
Gender M/F	53/39	26/27	27/12	0.06
Disease status pre Allo				0.1
CR	58 (63%)	33 (62%)	25 (64%)	
PR	23 (25%)	14 (26%)	9 (23%)	
SD/IPD	11 (12%)	6 (11%)	5 (13%)	
Conditioning regimens				0.001
NMAC	68 (74%)	33 (62%)	35 (90%)	
RIC	23 (25%)	20 (38%)	3 (8%)	
MAC	1 (1%)	0	1 (2%)	
HCT-CI				0.001
0-2	51 (55%)	37 (70%)	14 (36%)	
≥ 3	41 (45%)	16 (30%)	25 (64%)	
CMV serostatus				0.2
Neg/Neg	80 (87%)	44 (83%)	36 (92%)	
Others	12 (13%)	9 (17%)	3 (8%)	
Sex mismatch				0.1
Others	74 (80%)	46 (87%)	28 (72%)	
Female → Male	18 (20%)	7 (13%)	11 (28%)	
Previous HDC				0.1
No	12 (13%)	4 (8%)	8 (21%)	
Yes	80 (87%)	49 (92%)	31 (79%)	

Table 1.

The 3-year PFS, OS, and relapse incidence was 61 % and 57 %, 72 % and 61 %, 12 % and 25 %, in PBSC and BM cohort. In multivariate analysis, the use of PBSC reduced significantly the risk of relapse (HR 0.2, $p=0.01$), and improve significantly the 3-y OS (HR 0.3, $p=0.02$) and 3-y PFS (HR 0.4, $p=0.03$). Other independent factors were the disease status and the higher comorbidity score. In univariate analysis the risk to develop aGVHD was not statistically different between PBSC and BM (grade 2-4 28 % vs 21 %, $p=0.3$; grade 3-4 3 % vs 4 %, $p=0.8$), as well as the risk of moderate/severe chronic GVHD (9 % vs 6 %, $p=0.6$). Similarly, the use of PBSC did not enhance the risk of NRM.

DISCUSSION

This retrospective analysis suggest that the use of PBSC to support a haploidentical transplantation induces a stronger anti-lymphoma effect than BM, and this translates in a better OS and PFS. The risk to develop aGVHD and cGVHD is similar between PBSC and BM, without difference in NRM.

CONCLUSION

The high number of immune cells in PBSC seems to be have a higher graft versus lymphoma effect in the haploidentical setting.

CO-III-2

THE ROLE OF ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN WITH THIOTEPA-BUSULFAN-FLUDARABINE BASED CONDITIONING IN PATIENTS UNDERGOING HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE

EL CHEIKH Jean⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽²⁾, DULERY Remy⁽³⁾, MASSOUD Radwan⁽¹⁾, GHAOUI Nohra⁽¹⁾, MOUKALLED Nour⁽¹⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽²⁾, FABRIZIO Marino⁽⁴⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, CASTAGNA Luca⁽⁴⁾, MOHTY Mohammad⁽³⁾, BLAISE Didier⁽²⁾

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN; (2) Institut Paoli Calmettes, Transplant and Cellular Therapy Unit, Marseille, FRANCE; (3) Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, FRANCE; (4) Department of Oncology and Hematology, IRCCS Humanitas Cancer Center, Humanitas University, Milan, ITALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

The Thiotepa-Busulfan-Fludarabine (TBF) based conditioning regimen is widely used in T-cell replete haploidentical transplantation (Haplo) with post-transplant cyclophosphamide. However, the use of Anti-thymocyte globulin (ATG) has not been well established. It decreases the incidence of graft versus host disease however some claim that it's at the cost of increased relapse. We conducted this multi centric study to compare the outcomes of patients who underwent Haplo with TBF conditioning regimen with ATG to those without.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

This is a multicentric retrospective study. Data was collected from 4 centers, the American University of Beirut Medical Center, Hospital Saint Antoine Paris, institute Paoli Calmette Marseille, and Humanitas Research Hospital Milan. We included all consecutive adult patients who underwent Haplo with TBF conditioning. The conditioning consisted of thiotepa 5 mg/kg per day infused on days -7 and/or -6, fludarabine 30 mg/m² infused on day -5 to day -2; and busulfan 130 mg/m² infused on day -5 to day -3. Graft versus host disease (GVHD) prophylaxis consisted of post transplantation cyclophosphamide 50 mg/kg per day on day +3 and day +5, cyclosporine on day +6 and readjusted according to level, and mycophenolate mofetil 500 mg every 6 hours beginning on days +6 to +28 or +35 depending on the center. Patients who received ATG received a dose of 2.5 mg/kg per day.

RÉSULTATS

We included a total of 268 patients, 69 of whom (26 %) received ATG (group 2) as part of the conditioning chemotherapy. Patients who received ATG had a younger median age compared to the second group without ATG (group 1) (53 and 58 years respectively; p -value 0.004). (63 % vs 61 %) of

each group had acute leukemia, and (71% vs 70%) were in complete remission at the time of transplant, while 47 patients (24%) in the group 1 had progressive disease at transplant. 151 patients (56.5%) had an intermediate disease risk index (DRI). In the ATG group, 59 patients (30%) compared to 50 (73%) in the other group received 5 mg/kg Thiotepa, while 140 (70) and 19 (27%) received 10mg/kg respectively. Peripheral blood stem cells were the most common graft source in both groups (83% and 88% respectively). At a median follow-up of 15.4 months, patients receiving ATG had a statistically significant decreased risk of acute graft versus host disease (aGVHD) (RR 0.47; *p*-value 0.031), and non-relapse mortality (NRM) at 24 months (RR 0.5; *p*-value 0.027). ATG also resulted in higher progression and overall survival at 24 months, which was not statistically significant (66.2% and 59.8%; *p*-value 0.168, with 76.6% and 67.8%; *p*-value 0.056 respectively).

	Total	No ATG	ATG	P value
Female	101 (38)	77 (39)	24 (35)	ns
Male	167 (62)	122 (61)	45 (65)	ns
Disease				
lymphoma	27 (10)	22 (11)	5 (7)	ns
acute leukemia	168 (63)	126 (63)	42 (61)	ns
Other	73 (27)	51 (26)	22 (32)	ns
HCT-CI <3	100 (37)	76 (40)	24 (75)	<0.001
HCT-CI >3	120 (45)	112 (60)	8 (25)	<0.001
Disease Risk Index				
Low	50 (19)	25 (13)	25 (36)	<0.001
Intermediate	151 (56)	120 (60)	31 (45)	<0.001
High	67 (25)	54 (27)	13 (19)	<0.001
Stem cells infused				
CD34x 10 ⁶ /kg median (range)		5.22 (1.4-18.1)	6.2 (1-10.4)	
CD3x10 ⁸ / kg median (range)		2.31 (1.33-70.6)	3.48 (1.34-34)	
acute GVHD				
Grade II	31 (12)	30 (15)	1 (1)	0.03
Grade III-IV	17 (6)	16 (8)	1 (1)	0.03
chronic GVHD				
Limited	16 (6)	16 (9)	0 (0)	<0.001
Extensive	10 (4)	10 (5)	0 (0)	<0.001
Dead at last follow up	97 (36)	73 (37)	24 (35)	ns
Dead due to NRM	64 (24)	52 (26)	12 (17)	0.027
Dead due to disease progression	33 (12)	21 (11)	12 (17)	ns

Table 1. Patients and transplant characteristics.

DISCUSSION

Even though ATG causes *in vivo* T cell depletion, it seems to decrease the risk of acute GvHD without influencing disease recurrence.

CONCLUSION

ATG as part of the pre-transplantation conditioning leads to significant reduction in aGVHD and NRM at 24 months without significant effects on PFS or OS.

CO-III-3

IMPACT DE LA QUALITÉ DES GREFFONS AVEC SÉLECTION CD34+ SUR LE SUIVI DES GREFFES HAPLO IDENTIQUES POUR DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS SÉVÈRES

DIANA Jean-Sébastien⁽¹⁾, COUZIN Chloé⁽¹⁾, MAGNANI Alessandra⁽¹⁾, MAGRIN Elisa⁽¹⁾, SIMONS Laura⁽¹⁾, JOSEPH Laure⁽¹⁾, MANCEAU Sandra⁽¹⁾, ANDRE-SCHMUTZ Isabelle⁽²⁾, CASTELLE Martin⁽³⁾, DELVILLE Marianne⁽²⁾, LEFRÈRE François⁽¹⁾, MOSHOUS Despina⁽³⁾, BLANCHE Stéphane⁽³⁾, NEVEN Bénédicte⁽³⁾, CAVAZZANA Marina⁽¹⁾

(1) Service de biothérapie/ Hôpital Necker, Paris, FRANCE; (2) Laboratoire de la lymphe hématopoïèse humaine/ Institut Imagine, Paris, FRANCE; (3) Unité d'Immuno Hématologie et Rhumatologie pédiatrique/ Hôpital Necker, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) est un groupe hétérogène de maladies génétiques défini dans leur présentation typique par une absence de lymphocyte T et de tissus lymphoïde. Les patients SCID décèdent dans la première année de vie en l'absence de traitement spécifique: greffe de cellules souches hématopoïétiques, enzymothérapie ou thérapie génique. Selon les séries, le nombre d'infections et le type de donneur sont les deux facteurs pronostiques de ces greffes de cellules souches. En l'absence de donneur HLA compatible intrafamiliale ou de possibilité de thérapie génique, les choix de greffe s'orientent vers un donneur haplo identique avec manipulation du greffon par sélection CD34+ afin de limiter la survenue de GVH aiguë. En dehors de la thérapie génique, il n'y pas de relation établie entre la composition du produit de greffe et la survie de ces malades. Nous avons étudié l'impact de la composition des greffons sur la survenue d'évènements post greffe et les reconstitutions lymphocytaires T et B.

	Total (n=57)	SCID B+NK- (n=29)	SCID B+NK+ (n=20)	SCID B+ NK+ (n=8)
Age	0,48 (0,04-1,63)	0,55 (0,04-1,61)	0,36 (0,08-1,63)	0,57 (0,37-0,96)
Severe ratio (m)	0,63	0,79	0,4	0,63
Dépistage génétique	7 12,3 %	4 13,8 %	2 10,0 %	1 12,5 %
Infections prégreffe	29 50,9 %	15 51,7 %	10 50,0 %	4 50,0 %
<i>Pneumocystis</i>	19 33,3 %	12 41,4 %	5 25,0 %	2 25,0 %
<i>Virus à ADN</i>	9 15,8 %	5 17,2 %	2 10,0 %	2 25,0 %
<i>Virus respiratoires</i>	13 22,8 %	8 27,6 %	4 20,0 %	1 12,5 %
<i>Virus digestifs</i>	13 22,8 %	6 20,7 %	4 20,0 %	3 37,5 %
Omen/ GvH maternelle	14 24,6 %	4 13,8 %	8 40,0 %	2 25,0 %
Intrafamiliale 10/10	10 17,5 %	5 17,2 %	6 30,0 %	3 37,5 %
Intrafamiliale haploidentique	32 56,1 %	17 58,7 %	12 60 %	3 37,5 %
Phénoidentique	6 10,52 %	2 6,9 %	2 10,0 %	2 25,0 %

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus; type de greffe, comorbidités prégreffes, circonstances diagnostiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Tous les patients greffés pour indication de SCID entre Janvier 2008 et Décembre 2017 au sein de l'Unité d'Immuno Hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker-enfants malades à Paris ont été inclus dans l'analyse. Les diagnostics de dysgénésie réticulaire, le déficit en ADA, les déficits immunitaire combinés CID/ «leaky» SCID et les troubles thymiques (22q11) ont été exclus de l'analyse. Les patients ayant reçu une seconde greffe ont également été exclus.

	Greffon < 10.10e6 CD34/kg		Greffon > 10.10e6 CD34/kg		p	
n	12		19			
Sexe M (%)	58%		53%		1	
Age en mois (médiane)	0,6	0,25-1,61	0,5	0,08-0,96	0,12	
Durée de suivi en mois (médiane)	55	0,85-103,99	65	19,86-114,81	0,46	
Diagnostic					0,26	
	T-B+	6	T-B+	11		
	T-B-	6	T-B-	5		
	Autre	0	Autre	3		
Diagnostic pre-natal	1		4			
Omen/ GvH maternelle	4		2			
Infection pre-greffe	6		9			
Greffon : CD3/kg (médiane)	2386	962-5000	3350	690-5370	0,25	
Conditionnement MAC (%)	67%		58%		0,72	
Sérothérapie					0,59	
	5mg/kg/j	4	5mg/kg/j	8		
	10mg/kg/j	7	10mg/kg/j	10		
	20mg/kg/j	0	20mg/kg/j	1		
	Compatib	1	Compatib	0		
Suivi après greffe (%)						
	Rejet	8%	Rejet	11%		
	Bout	17%	Bout	16%		
	Décès	33%	Décès	0		
	Infectieux	33%	Infectieux	0		
	GvH	33%	GvH	21%		
	Auto-immunité	0%	Auto-immunité	11%		
Reconstitution à 3 mois						
	CD3/mm ³	50	9-584	52	0-531	0,73
	CD4/mm ³	36	9-576	28	0-256	0,18
	CD8/mm ³	11,5	0-46	6,5	0-261	0,93
	CD45RA-CD31 %	43		1		
	CD45RA-CD31	15		4,16		
Reconstitution à 6 mois						
	CD3/mm ³	525	164-2350	444,5	8-02025	0,49
	CD4/mm ³	284,5	98-1363	351	5-1395	0,88
	CD8/mm ³	154	16-779	47,5	0-616	0,17
	CD45RA-CD31 %	24		18		
	CD45RA-CD31	71,69		68,4		
Prolifération lymphocytaire T						
	PHA	70,5	9,4-168	99,25	0,55-106,3	0,24
	Anatoxine tétranique	38,5	47-370	11,8	1,3-60	0,59
Sevrage en Ig (%)	67%		74%			

Tableau 2. Greffes et éléments de suivi post greffe.

RÉSULTATS

52 patients atteints de SCID (Figure 1, datas supplémentaires) ont été greffés dont 15 en situation géno identique ou intrafamiliale 10/10, 31 en situation haplo identique, et 6 en situation phéno identique (Tableau 1). Chez les patients transplantés en haplo identiques 12 ont reçu moins de 10×10⁶ CD34/kg et 19 plus de 10×10⁶ CD34/kg. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sous groupes en terme de diagnostics génétiques, d'infections pré greffes, de dépistage génétique, de syndrome d'Omenn et l'utilisation de conditionnement. Le groupe transplanté en situation

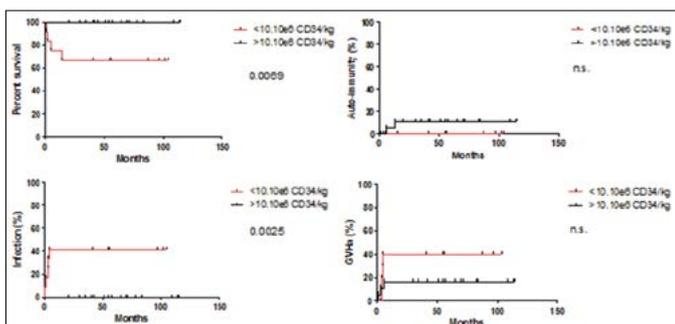


Figure 2.

haplo identique avec plus de 10×10⁶ CD34/kg, améliore significativement leur survie post greffe (p=0.0069); diminue leur incidence d'infection sévère post greffe (p=0.0025) et tendent, de manière non significative à diminuer l'incidence de survenue de GVH aiguë (Figure 2). Il n'y a pas de corrélation entre la quantité de CD34/kg injectée et la cinétique de la reconstitution T à 3, 6, 9 et 12 mois (Figure 3). Pour les greffes non conditionnées certains patients ayant reçu plus 10×10⁶ CD34/kg ont pu développer une immunité B efficace avec sevrage des suppléments en Ig IV. Il n'y avait pas de différence statistique sur la survenue de dysfonction tardive de la reconstitution immunitaire, de rejet ou d'auto-immunité entre les deux groupes.

DISCUSSION

Avec l'émergence de nombreux protocoles de thérapie cellulaire, les qualités quantitatives et qualitatives sont de plus en plus étudiées afin d'améliorer les produits injectés et d'apprécier de nouveaux éléments de comparaison entre les techniques.

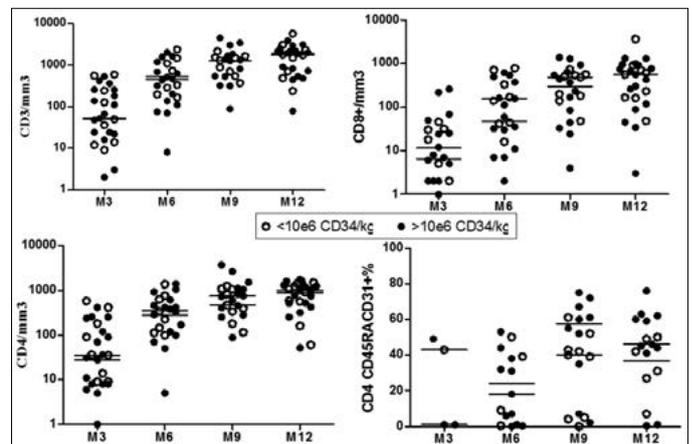


Figure 3. Modélisation et cinétique de la reconstitution immunitaire T à M3, M6, M9 et M12.

CONCLUSION

La composition des greffons au décours de greffes de cellules souches hématopoïétiques pour des déficits immunitaires sévères influence significativement la survenue d'évènement post greffe. Au delà des caractéristiques quantitatives, des études phénotypiques et fonctionnelles des greffons permettraient de préciser de nouveaux facteurs pronostiques en lien avec le produit de thérapie cellulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heimall J et al : Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant : a PIDTC natural history study ; Blood 2017.
2. A. Gennery et al : Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010.
3. F. Touzot et al : Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1 ; Blood 2014.

CO-III-4

HAPLOIDENTICAL ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR MANTLE CELL LYMPHOMA USING POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PROPHYLAXIS

CASTAGNA Luca^(1,2), CHIARA De Phiippis⁽²⁾, MARIOTTI Jacopo⁽²⁾, BOUABDALLAH Reda⁽¹⁾, BRAMANTI Stefania⁽²⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, HARBI Samia⁽¹⁾, FURST Sabine⁽¹⁾, LEGRAND Faezeh⁽¹⁾, SARINA Barbara⁽²⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, WEILLER Pierre Jean⁽¹⁾, LEMARIE Claude⁽¹⁾, CALMELS Bories⁽¹⁾, CHABANNON Christian⁽¹⁾, CARLO-STELLA Carmelo⁽²⁾, SANTORO Armando⁽²⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Humanitas Clinical and research hospital, Rozzano, ITALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Allogeneic stem Cell Transplantation (allo-SCT) represents the only curative therapy for advanced Mantle Cell Lymphoma (MCL). The aim of this study was to analyze the outcome of MCL patients receiving allo-SCT from haploidentical donor.

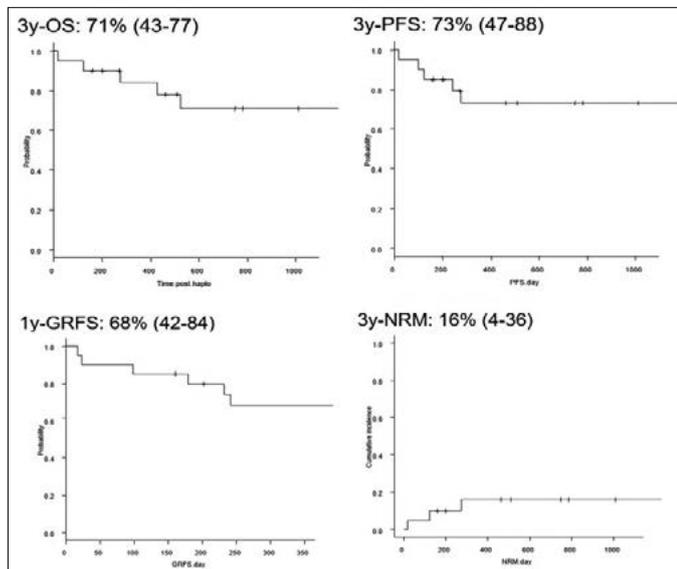


Figure 1. OS, PFS, GRFS and NRM in MCL patients who underwent Haploidentical HCT.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

20 MCL patients were included, between 2012 and 2017. Median age of patients was 64 years (range, 35-71). Ten (50%) relapsed after autologous transplantation, one patient relapsed after allo-HCT, 9 underwent haplo-HCT because of primary refractory disease. All patients except one had chemosensitive

disease at transplant (75% complete response, 20% partial response, 5% progressive disease). Stem cell source was peripheral blood stem cells (75%). Conditioning regimen was mostly nonmyeloablative (80%). GVHD prophylaxis consisted of post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy), Cyclosporine A and MMF.

RÉSULTATS

The cumulative incidence (CI) of aGVHD grade 2-4 was 30% (95% CI, 12% to 51%) at 6 months. The CI at 2 years of moderate-severe cGVHD was 11% (95% CI, 2% to 30%). With a median follow-up of 22 months (range 5-73 months), relapse or progression were observed in 2 patients at a median of 6 months (range, 3-8 months) and the CI of relapse/progression was 11% (95% CI, 2% to 29%) at 3 years. The GVHD-free/relapse-free survival (GRFS) at 1 year was 68% (95% CI, 42% to 84%). The cumulative incidence of NRM was 16% (95% CI, 4% to 36%) at 3 years. The causes of death were: 1 aGVHD, 1 infection, 1 cGVHD. The 3-years progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 73% (95% CI, 47% to 88%) and 71% (95% CI, 43% to 77%). Comparing this cohort with a similar cohort of 20 MCL patients allografted from HLA identical donors during the same time frame, the clinical outcomes were not statistically different, even if there was a trend for better outcomes using haploidentical donor.

DISCUSSION

Recently, the EBMT reported on more than 300 MCL receiving an allo-SCT from conventional donors. The PFS and OS were 31% and 40%, the NRM 24% and the relapse incidence 25%. Although the low number of patients included, the results obtained are encouraging even if still preliminary, and comparing well with what obtained with conventional donors.

CONCLUSION

This study suggests that haplo-HCT with PT-Cy in MCL patients is feasible and is associated with a low relapse rate and NRM, even in the era of new drugs.

CO-III-5

HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH HIGH DOSE POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE FOR PATIENTS OVER 70 YEARS

HARBI Samia⁽¹⁾, BRAMANTI Stefania⁽²⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, MAISANO Valerio⁽¹⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, FURST Sabine⁽¹⁾, LEGRAND Faezeh⁽¹⁾, CASTAGNA Luca⁽²⁾, WEILLER Pierre Jean⁽¹⁾, CHABANNON Christian⁽¹⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Humanitas cancer center, Milan, ITALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Recent advances in the field of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-SCT) allows for larger access to allogeneic treatment in the absence of HLA-matched donor. Indeed, former limitations associated with HLA disparity could be overcome by the use of post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) as part of GVHD prophylaxis. Low toxicity observed after PT-Cy Haplo-SCT enabled its diffusion to older patients who are more frequently affected with hematological malignancies. The aim of our study was to assess the outcome after Haplo-SCT in the specific setting of eighth decade patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Inclusion criteria were: age ≥ 70 years; first Haplo-SCT for hematological malignancy at 2 institutions from 2012 to 2018 with a minimal follow-up of 4 months for alive patients; PT-Cy as part of GVHD prophylaxis.

Thirty-three consecutive patients who met inclusion criteria were included.

RÉSULTATS

Median age was 71 years (range: 70-77). Twenty-eight patients were transplanted for myeloid malignancies (85%).

Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) was ≥ 3 in 21 patients (64%) and disease risk index (DRI) was high or very high in 10 patients (33%). Conditioning regimens were based on reduced doses of busulfan (RIC; N=7; 21%) or on low dose TBI (NMAC; N=26; 79%). Peripheral blood stem cells were the most frequently used graft source (N=30; 91%). Thirty-one patients (94%) were transplanted using a child as donor.

Median follow-up was 17 months (range: 4-51).

Cumulative incidences of grade II-IV, grade III-IV acute GVHD, moderate and severe chronic GVHD were 21%, 3%, 12% and 3% respectively.

At 2 years, the cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) and relapse were 24% and 7%, respectively.

HAPLO ≥ 70 y N=33		
Age: median [range]	71 [70-77]	
Gender	Male	26
	Female	7
HCT--Comorbidity Index	0-2	12
	≥ 3	21
2nd HSCT	2	
Conditioning regimen	NMA TBI-based	26
	RIC Bu-based	7
Graft source	PBSC	30
	BM	3
Donor type	Child	31
	Sibling	2
Disease	AML	13
	MDS	13
	MPN	2
	ALL	2
	NHL	3
Disease Risk index	Low	3
	Intermediate	20
	High/Very High	10

Table 1.

The 2-year overall survival, progression free survival, and survival with no relapse and no steroid-requiring chronic GVHD were 69%, 67%, and 50%, respectively.

Interestingly, HCT-CI was not able to predict differential outcome in this very specific setting (2-year NRM: 0-2 vs. ≥ 3 : 19% vs. 27%, $p=0.49$).

Moreover, higher conditioning regimen intensity was not associated with excessive toxicities (2-year NRM: NMAC vs. RIC: 23 vs. 27%, $p=0.39$; acute GVHD NMAC vs RIC: 24% vs. 12%, $p=0.46$).

DISCUSSION

The promising outcome in patients ≥ 70 years of age supports that a cautious selection of oldest patients as well as adapted treatment allows achieving low toxicity using adequate preparation.

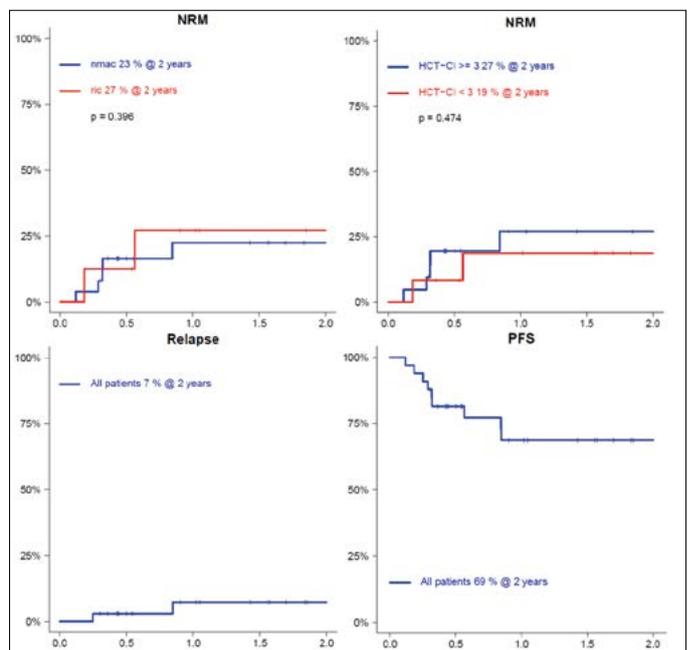


Figure 2. Outcomes.

CONCLUSION

We can conclude that Haplo-SCT is a valid approach for patients over the age of 70 years. While HLA disparity was initially considered as a limitation to transplant older patients, Haplo-SCT has finally appeared as a particularly well-adapted alternative in this population allowing to achieve effective disease control including adverse malignancies (high DRI=33%). The low incidences of GVHD using a PT-Cy platform could explain in part this specific observation and may challenge the use of unrelated donor that is associated with high incidences of GVHD, especially in older patients as well as higher costs.

RÉSUMÉS DES POSTERS

ALLOGREFFE CLINIQUE ADULTE

P-01

INFECTIONS PRÉCOCES SÉVÈRES ET NON PRISE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

ALCAZER Vincent⁽¹⁾, CONRAD Anne⁽²⁾, VALOUR Florent⁽²⁾, BACHY Emmanuel⁽¹⁾, SALLES Gilles⁽¹⁾, HUYNH Anne⁽³⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽⁴⁾, ADER Florence⁽²⁾

(1) Service d'hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France, Pierre Bénite, FRANCE; (2) Service des Maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, Lyon, FRANCE; (3) Service d'Hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, France, Toulouse, FRANCE; (4) Service d'Hématologie-greffe, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La non prise de greffe après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est une complication sévère dont l'incidence globale est estimée à 5,5%.¹ Souvent citées comme facteur de risque potentiel, les infections précoces survenant pendant la fenêtre de prise de greffe n'ont jamais fait l'objet d'une étude spécifique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective, multicentrique (dans 3 centres: Paris (Saint-Louis), Lyon (CHLS) et Toulouse (Oncopole)) parmi les patients ayant présenté une perte de greffon. À chaque cas, deux témoins ont été appariés sur des critères connus comme facteurs de risque de non prise de greffe: type de maladie, source cellulaire, compatibilité HLA et autant que possible sur la temporalité de la greffe (± 5 ans) l'âge (± 10 ans) et le sexe. Les infections précoces sévères (IPS) étaient définies sur des critères de sévérité et de temporalité (de 7 jours avant la greffe jusqu'à 42 jours après). Les variables ont été analysées par régression logistique conditionnelle et selon le modèle de Fine & Gray.

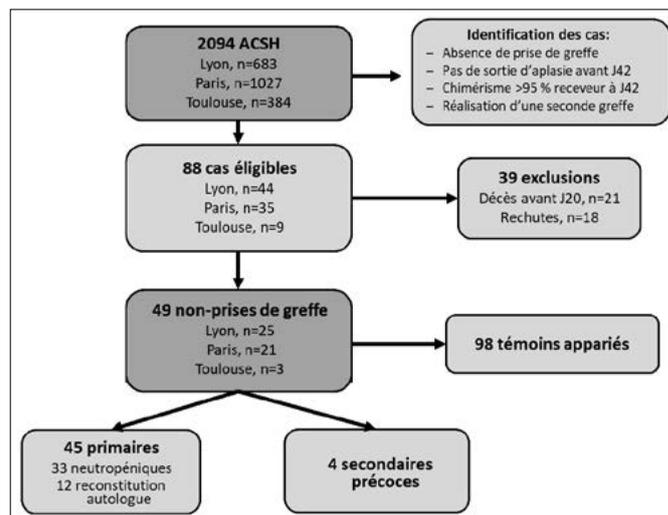


Figure 1. Flow chart des patients inclus dans l'étude. ACSH: Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.

RÉSULTATS

Parmi 2094 ACSH réalisées entre 2008 et 2017, 49 cas ont été identifiés et appariés à 98 témoins (Figure 1). En analyse univariée, les IPS étaient fortement associées à la non prise de greffe (OR 11,04; $p < 0,0001$). Par ordre décroissant de risque, les IPS associées étaient: la toxoplasmose (OR 29,44), le sepsis prolongé non documenté (OR 24,35), les infections fongiques invasives (OR 11,13), le sepsis sévère (OR 8,29) et les infections virales (OR 2,84) ($p < 0,05$ pour chaque sous-groupe). Dans le groupe des cas, une cellularité totale plus faible ($p = 0,04$), une discordance de sexe (greffon de femme pour un homme) ($p = 0,009$) et une sérodiscordance pour le CMV ($p < 0,033$) étaient plus fréquemment retrouvés. En analyse multivariée, les IPS, la cellularité et la sérodiscordance CMV étaient indépendamment associés à la perte de greffon (OR 14,35; $p < 0,0001$, OR 4,23; $p = 0,024$ et OR 2,83; $p = 0,035$, respectivement). L'incidence cumulée des IPS à 42 jours était significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins (75,5% vs. 26,5% respectivement; Gray test: $p < 0,0001$) (Figure 2). La survie globale à 5 ans était significativement diminuée chez les cas par rapport aux témoins (19,7% vs. 52,9%; $p < 0,0001$) (Figure 3).

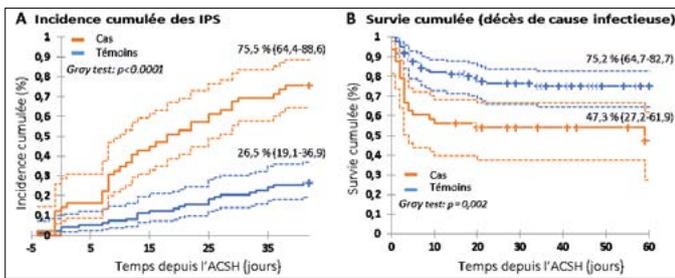


Figure 2.

DISCUSSION

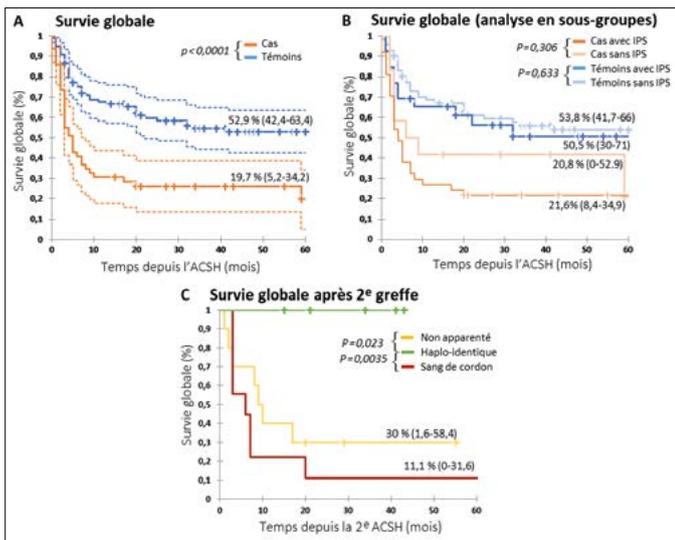


Figure 3. Analyses de survie Les courbes de survie ont été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. A: Survie globale des cas par rapport aux témoins. B: Survie globale des cas par rapport aux témoins selon la prés

CONCLUSION

Cette étude montre une forte association entre les IPS et les non prises de greffe. La précocité de ces infections devrait les faire considérer comme une cause potentielle favorisant cette complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29(8):1754-1762.

P-02

INFLUENCE DU TYPE DE DONNEUR (GÉNOIDENTIQUE VS PHÉNOIDENTIQUE VS HAPLOIDENTIQUE VS SANG DE CORDONS) SUR LES RÉSULTATS APRÈS ALLOGREFFE À CONDITIONNEMENT ATTÉNUÉ À BASE CLOFARABINE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PATHOLOGIE MYÉLOÏDE MALIGNE

BOUARD Louise⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, DUQUENNE Alix⁽¹⁾, MAHE Beatrice⁽¹⁾, DUBRUILLE Viviane⁽¹⁾, BLIN Nicolas⁽¹⁾, TOUZEAU Cyrille⁽¹⁾, GASTINNE Thomas⁽¹⁾, LOK Anne⁽¹⁾, BONNET Antoine⁽¹⁾, LE GOUILL Steven⁽¹⁾, MOREAU Philippe⁽¹⁾, BENE Marie-Christine⁽¹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Cette étude rétrospective a considéré tous les patients ≥ 18 ans ayant reçu une allogreffe de CSP ou de cordons (USP) au CHU de Nantes pour une pathologie myéloïde maligne après un conditionnement atténué à base de clofarabine. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact du type de donneur (géno-, phéno- et haplo-identique ou USP) sur le devenir des patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre octobre 2009 et février 2018, 122 patients remplissaient les critères d'inclusion (géno $n=36$; phéno $n=55$; haplo $n=27$, USP $n=4$). Les groupes géno et phéno ont reçu un conditionnement de type CloB2A1/A2. Les groupes haplo et USP ont reçu un conditionnement de type « Baltimore » et « Minneapolis », respectivement, dans lesquels la fludarabine a été remplacée par la clofarabine.

RÉSULTATS

L'âge médian de l'ensemble de la cohorte était de 61,5 ans et le suivi médian de 31 mois. La prise de greffe a été observée chez tous les patients sauf deux. Tous les cas d'USP sont décédés dans l'année post-greffe. Nous avons donc considéré pour nos analyses seulement les autres groupes de type de donneur.

Les reconstitutions hématopoïétiques pour les PNN ($>0,5G/L$) et les plaquettes ($>50G/L$) étaient significativement plus longues dans le groupe haplo (19 jours vs géno 15 vs phéno 15, $p=0,0003$; et 31 vs 11 vs 12, $p<0,0001$). Les incidences de GVH aiguë de grade 2-4 ou 3-4 étaient similaires dans les 3 groupes: géno 50% et 22%, phéno 34,5% et 14,5% et haplo 48% et 11%; tout comme les incidences de GVH chroniques modérées à sévères: 14% vs 16% vs 15%, $p=0,94$). Avec un suivi médian de 34,2 mois pour le groupe géno,

33.7 mois pour le groupe phéno et 21.4 mois pour le groupe haplo, à 2 ans, la survie globale et la survie sans progression étaient comparables entre les 3 groupes à 64.7%, 73.9% et 60.2% ($p=0.4$), et 57.7%, 70.9% et 53.6% ($p=0.1$). Il en était de même pour la survie sans GVH grave ou rechute (GFRS): 37.9%, 54.3% et 38.9% ($p=0.2$) et pour la mortalité non liée à la rechute (NRM): 14%, 11% et 18.5% ($p=0.63$). En considérant uniquement les patients atteints de LAM, les données de survie étaient encore une fois similaires entre les 3 groupes. En analyse multivariée, le type de donneur n'avait aucun impact sur les résultats dans notre cohorte.

CONCLUSION

Nos résultats montrent que les donneurs haplo-identiques sont une alternative valide pour les patients porteurs d'hémo-pathies myéloïdes malignes et sans donneurs 10/10 recevant une allogreffe de CSP avec un conditionnement atténué à base de clofarabine.

P-03

ALLOGREFFE GÉNOIDENTIQUE DE CSH PRÉPARÉE PAR UN CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF À TOXICITÉ RÉDUITE TYPE FB4 ASSOCIÉ À UNE PROPHYLAXIE DE LA GVHD PAR SAL CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LAM EN RÉMISSION COMPLÉTÉ

BEKADJA Mohamed Amine⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾, BOUHASS Rachid⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, SERRADJ Faiza⁽¹⁾, KRIM Amina⁽¹⁾, **YAFOUR Nabil⁽¹⁾**

(1) EHU 1^{er} Novembre 1954 d'Oran, Oran, ALGÉRIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de CSH, avec le conditionnement Bu et la Flu (FB4) a montré une activité anti-leucémique comparable à celle du conditionnement standard Bu et Cy, chez les patients atteints de LAM et SMD. Cependant la GVHD reste parmi les principales causes de mortalité et morbidité après la greffe. Nous proposons dans cette étude d'évaluer le conditionnement FB4, avec incorporation du SAL avant la greffe dans la prophylaxie de la GVHD chez les patients atteints de LAM en RC. L'objectif principal est d'évaluer la mortalité globale. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la NRM, les taux de GVHD aiguë et chronique, la taux de rechute, la SG, la DFS et la GRFS.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, chez des patients atteints de LAM, âgés entre 15-65 ans en RC, ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH entre février 2013 et janvier 2018. Le conditionnement a inclus le Bu 130 mg/m², iv et la

Flu 40 mg/m² de J-6 à J-3. Tous les patients ont reçu une prophylaxie de la GVHD associant le SAL 2.5 mg/kg à J-2 et J-1, la CsA et le MTX, et un greffon de CSP.

RÉSULTATS

40 patients ont été inclus. L'âge médian à la greffe est de 37 ans (18-65). Le taux médian de cellules CD34+/kg et de LT CD3+ injectés est de $4,51 \times 10^6$ (2,24-7) et $2,15 \times 10^8$ (0,004-6,24). La durée médiane de remontée des PNN $>0,5 \times 10^9/l$ est de 12 j (5-25), et celle des plaq $>20 \times 10^9/l$ est de 14 j (10-43). L'incidence de la GVHD aiguë est de 44% dont 5% de grade III-IV et de la GVHD chronique 47% dont 8% de grade sévère. Le taux de mortalité globale à 1 an est de 22%. La NRM à 1 an de la greffe est de 7,5%. Avec un délai médian de suivi des patients vivants de 28 mois (6- 62), le taux de rechute est de 23%. La SG et la DFS à 1 an, à 2 ans et à 5 ans de la greffe sont de 75%, 63%, 51% et 63%, 63%, et 50% respectivement. La GRFS à 5 ans est de 48%.

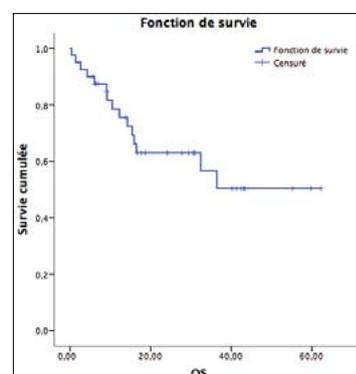


Figure 1.

DISCUSSION

Dans notre étude, malgré l'utilisation du SAL dans un contexte d'allogreffe de CSH génoidentique, nous avons démontré que l'activité anti-leucémique est préservée. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude rétrospective de l'EBMT, l'ajout du SAL était indépendant associé à une diminution de la GVHD chronique, à une amélioration de la DFS, de la SG et de la GRFS (1).

CONCLUSION

Les résultats de cette étude confirment que le conditionnement FB4+SAL est associé à un taux de mortalité globale faible chez les patients atteints de LAM en RC. En parallèle l'incorporation d'une dose intermédiaire du SAL, réduit l'incidence de la GVHD globale et chronique, sans affectée l'effet anti-leucémique à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rubio et al. *J Hemato Oncol*. 2017.

P-04

ÉVALUATION DE L'INTRODUCTION PRÉCOCE DE LA NUTRITION ENTÉRALE AU COURS DES CONDITIONNEMENTS D'ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

DAVID Sebastien⁽¹⁾, CLEMENT Laurence⁽¹⁾, TABRIZI Reza⁽¹⁾, VIGOUROUX Stephane⁽¹⁾, SARRAZIN-ROBERT Catherine⁽¹⁾, MILPIED Noël⁽¹⁾, **FORCADE Edouard⁽¹⁾**

(1) CHU de Bordeaux, Pessac, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Allo-CSH) est une situation particulièrement à risque sur le plan nutritionnel, nécessitant le recours à une nutrition artificielle. La nutrition entérale (NE) offrirait des meilleurs résultats dans ce contexte clinique. La plupart des centres de greffe débutent la NE après la phase de conditionnement et post greffe (à J1). Cependant, la tolérance et l'acceptation de ce support à J1 sont mauvaises et le recours à la nutrition parentérale (NP) est fréquent. Un recours précoce à la NE dès le début du conditionnement est proposé dans cette étude. L'objectif est d'évaluer si cette action anticipée offre de meilleurs résultats en termes d'acceptation, tolérance du support (et donc de moins recourir à la NP), de couverture des besoins nutritionnels et de statut nutritionnel.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude a été menée en 2 temps : une cohorte rétrospective (groupe R) et une prospective (groupe P). Les protocoles de NE utilisés diffèrent peu. La différence majeure est le début de la NE à J1 pour le groupe R et en début de conditionnement à J-6 pour le groupe P.

RÉSULTATS

Dans le groupe R, 9 patients sur 21 (42,8%) ont bénéficié d'une NE, contre 46 patients sur 63 (73%) dans groupe P (Chi-2, $p=0.011$). 2 patients (9.5%) dans le groupe R et 18 (28.6%) dans groupe P ont pu arriver au terme du protocole NE (Chi-2, $p=0.33$).

Dans le groupe R la dette calorique (apports per-os + NE inférieurs à 60% des besoins) est majeure durant 11 jours. Dans le groupe P celle-ci ne dure que 3 jours.

	Induction (%) N = 37	After ASCT (%) N = 37	After Allo SCT (%) N = 37	During BTZ (%) N = 34	After BTZ (%) N = 21					
iCR	NE	7 (19%)	9 (24%)	20 (59%)	12 (57%)					
sCR	5 (14%)	22%	7 (19%)	57%	9 (24%)	62%	9 (26%)	85%	1 (5%)	62%
CR	3 (8%)	7 (19%)	5 (14%)	0	0					
VGPR	19 (51%)	13 (35%)	10 (27%)	2 (6%)	1 (5%)					
PR	10 (27%)	3 (8%)	2 (5%)	0	0					
SD	0	0	0	0	0					
PD	0	0	2 (5%)	3 (9%)	7 (33%)					

ASCT: autologous stem cell transplantation; Allo SCT: allogeneic stem cell transplantation; BTZ: bortezomib;
iCR: immunophenotypic complete response; NE: not evaluated; sCR: stringent complete response; CR: complete response;
VGPR: very good partial response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans les 2 parties de l'étude et résultats observés.

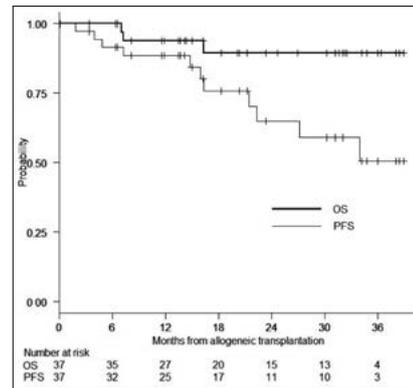


Figure 1. Evolution de la couverture des besoins énergétiques per-os et nutrition entérale (NE).

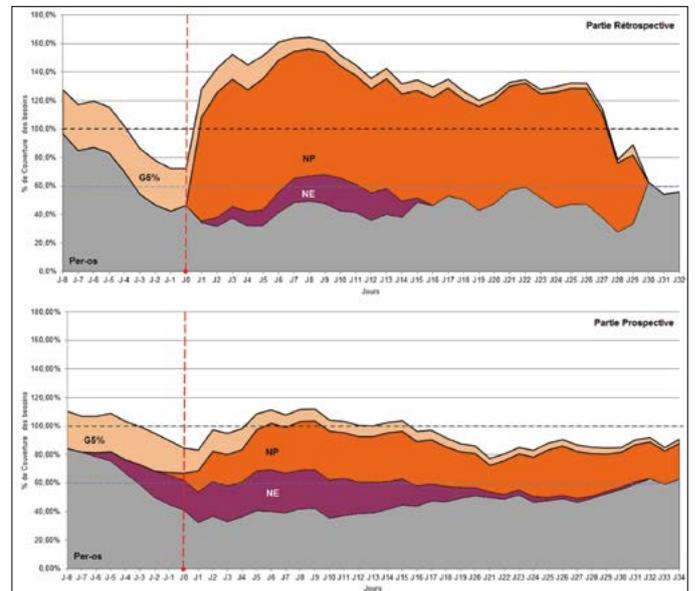


Figure 2. Evolution de la couverture des besoins énergétiques per-os, nutrition entérale (NE), nutrition parentérale (NP) et solutés de glucosé (G5%).

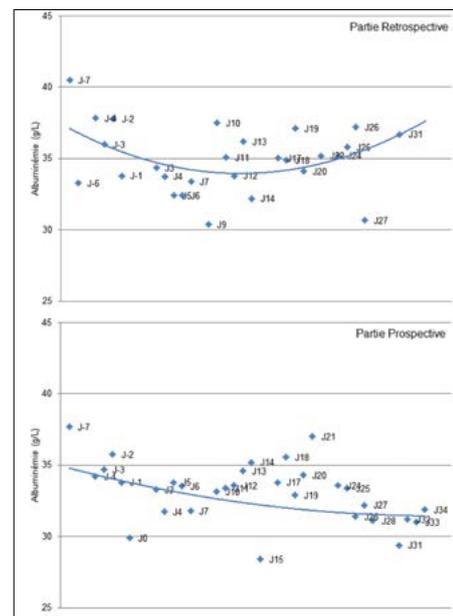


Figure 3. Évolution de l'albuminémie durant l'hospitalisation.

DISCUSSION

Débuter la NE en début de conditionnement a permis d'augmenter significativement le nombre de patients bénéficiant de ce support. Ceci semble lié à la diminution des échecs de pose de SNG (14,3% vs 4,8%), les nausées et vomissements étant très fréquents à J1 mais pas en début de conditionnement. La tolérance du support semble meilleure lors de l'initiation précoce de la NE puisque les patients du groupe P arrivent d'avantage en fin de protocole NE. 18 patients sur 46 (39.1%) ayant bénéficié de la NE arrivent en fin de protocole dans le groupe P, et 2 sur 12 (16,7%) dans le groupe R.

CONCLUSION

L'initiation précoce de la NE dès l'arrivée du patient présenterait deux avantages majeurs: améliorer l'acceptation et la tolérance de ce support nutritionnel et suppléer la baisse des apports per-os durant le conditionnement tout en réalisant la montée en charge calorique NE.

P-05

DONOR SPECIFIC ANTI-HLA ANTIBODIES ARE ASSOCIATED WITH INCREASING RISK OF GRAFT FAILURE AFTER ALLOGENIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

BAILLY Sarah⁽¹⁾, VANLANGENDONCK Nicolas⁽¹⁾, VEKEMANS Marie-Christiane⁽¹⁾, VAN DEN NESTE Eric⁽¹⁾, STRAETMANS Nicole⁽¹⁾, LAMBERT Catherine⁽¹⁾, LATINNE Dominique⁽¹⁾, POIRÉ Xavier⁽¹⁾

(1) Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Allogenic stem cell transplantation (SCT) remains a curative option for many hematological malignancies. However, long-term survival is mainly dictated by avoiding treatment related toxicity, graft versus host disease (GVHD), disease relapse and graft failure. HLA mismatched related, unrelated donors and cord blood units are increasingly used as alternative stem cell sources for SCT. In this setting, the presence of donor specific HLA antibodies (DSA) in the recipient has been shown to be associated with higher incidences of graft rejection in both solid organ transplantation and HLA-mismatched SCT. There is currently no guideline on how to manage patients with DSA.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

First, we evaluated 21 patients undergoing SCT with positive HLA-antibodies screening. We explored the relation between the presence of DSA and the occurrence of complications such as graft failure, GVHD, relapse and death. We also assessed the impact of using desensitization treatment. HLA-antibodies (Class I, Class II or both) were measured by Luminex technology before transplant. They all have been treated in

our centre between March 2015 and July 2018. We also performed a second evaluation comparing 44 patients with positive anti-HLA antibodies screening to 72 patients with negative screening in term of overall survival.

RÉSULTATS

In our first cohort, 4 patients developed DSA before or after AHSCT (19%), 3 with a mismatched donor (one mismatch HLA class 1, and two class 2) and 1 in an haplo-identical graft. The only one patient who develop primary graft failure (PGF) was DSA positive ($p < 0.01$). We noted 3 deaths (14.3%), 10 GVHD (47.6%) and 4 relapses (19%), which is in line with expected results. The presence of DSA did therefore not affect significantly mortality, GVH or relapse rate. Three of the DSA positive patients (75%) were treated by desensitization procedure including Mabthera, gammaglobulins and plasmapheresis. Despite desensitization, we observed DSA increase in one patient. In the second population, we found no significant difference in term of overall survival between patients with anti-HLA antibodies and those without HLA-antibodies.

DISCUSSION

DSA are described to be a significant cause of graft failure. Our results support the idea of screening every patient for HLA antibodies before SCT, particularly in the setting of mismatched related or unrelated donors.

CONCLUSION

When DSA are detected, alternative donors and desensitization therapy should be considered. The impact of anti-HLA antibodies without DSA remains unclear. There is currently no consensus on the best desensitization procedure. Prospective studies and further therapeutic guidelines are warranted.

P-06

LA QUANTITÉ DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES ET DE LYMPHOCYTES DU GREFFON N'A PAS D'INFLUENCE SUR LE DEVENIR DES PATIENTS APRÈS UNE GREFFE À CONDITIONNEMENT ATTÉNUÉ UTILISANT DE L'ENDOXAN FORTE DOSE POST-GREFFE

GARNIER Alice⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, DUQUESNE Alix⁽²⁾, EVEILLARD Marion⁽¹⁾, MAHE Beatrice⁽¹⁾, DUBRUILLE Viviane⁽¹⁾, BLIN Nicolas⁽¹⁾, TOUZEAU Cyrille⁽¹⁾, GASTINNE Thomas⁽¹⁾, LOK Anne⁽¹⁾, BONNET Antoine⁽¹⁾, LE GOUILL Steven⁽¹⁾, MOREAU Philippe⁽¹⁾, BENE Marie Christine⁽¹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾

(1) Hôtel Dieu CHU Nantes, Nantes, FRANCE; (2) EFS atlantic bio GMP, Saint Herblain, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'objectif de l'étude était d'étudier l'impact de la composition du greffon (quantité de cellules souches CD34+ et de lymphocytes totaux CD3+) de cellules souches périphériques (CSP) chez des patients recevant de l'endoxan post-greffe (EPG) après un conditionnement à intensité réduite (RIC).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre novembre 2013 et mai 2017, 77 patients ont reçu une greffe RIC avec CSP et EPG dans notre service. Les caractéristiques de la cohorte étaient les suivants: 48 hommes et 29 femmes; âge médian 58 ans; suivi médian pour les patients vivants 29.2 mois; maladie: LAM n=21, LAL n=6, lymphome n=13, MDS n=12, myélofibrose n=9; statut à la greffe: RC n=38, RP n=17, active n=22; donneurs: haplo n=56, géno n=6, phéno n=14, mismatch 9/10 non apparenté n=1. Quarante patients ont reçu un conditionnement de type Baltimore et 37 un conditionnement Clo-Baltimore (où la fludarabine est remplacée par la clofarabine).

RÉSULTATS

La quantité médiane de cellules souches et de lymphocytes étaient de 7.8 10⁶/Kg (écart: 1.45-14.24) et de 22.23 10⁷/kg (écart: 1.95-66.75). Tous les patients ont présenté une prise de greffe sauf 3. À 2 ans, l'OS, la DFS et la GRFS étaient de 62.6%, 51.5% et 36.6%. Les incidences globales de GVH aiguës grade 2-4 et 3-4 et GVH chronique modéré à sévère étaient de 46.7% and 14.2%, et de 14%. Une rechute est survenue chez 26 patients et la NRM était globalement de 15.5%.

DISCUSSION

Nous n'avons constaté aucune différence à 2 ans pour l'ensemble de la cohorte entre le groupe \leq ou $>$ médiane pour ce qui concerne la quantité de cellules souches injectée: OS (57.1% vs 60.7%, $p=0.53$), DFS (44.5% vs 55.6%, $p=0.47$), GRFS (31.7% vs 44.3%, $p=0.32$), GVH aiguë grade 2-4 (59% vs 39%, $p=0.13$) et 3-4 (17% vs 6.4%, $p=0.29$) et GVH chronique modérée à sévère (19.5% vs 20%, $p=0.57$); ou la quantité de lymphocytes injectée: OS (64.8% vs 55.8%, $p=0.45$), DFS (46.3% vs 55.8%, $p=0.62$), GRFS (36.3% vs 40.4%, $p=0.63$), GVH aiguë grade 2-4 (44.7% vs 56.4%, $p=0.42$) et 3-4 (10.5% vs 15.3%, $p=0.76$), et GVH chronique modéré à sévère (14% vs 17.6%, $p=0.91$). De plus, la reconstitution immunitaire précoce n'était pas influencée par le taux de cellules souches ou de lymphocytes injectés chez les patients.

CONCLUSION

La quantité de cellules souches et de lymphocytes d'un greffon CSP n'a pas d'influence sur le devenir des patients après une greffe RIC CSP avec EPG. Il semble donc envisageable de ne pas manipuler le greffon pour limiter les doses de cellules souches ou de lymphocytes à injecter chez ces patients.

P-07

ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES. ÉTUDE SUR UNE PÉRIODE DE 3 ANS

BENAKLI Malek⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, MEHDID Farih⁽¹⁾, AIT OUALI Dina⁽¹⁾, BOUARAB Hanane⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, BELHADJ Rachida⁽¹⁾, ZERKOUT Sara⁽¹⁾, TARHI Kahina⁽¹⁾, AKHROUF Sabrina⁽¹⁾, ABDERAHIM Imene⁽¹⁾, BENCHOUK Chahrazed⁽¹⁾, HARIECHE Farida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGÉRIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une complication sévère et redoutable qui survient dans la période post-greffe immédiate en raison d'une neutropénie profonde ou tardive faisant suite généralement à une corticothérapie prolongée lors d'un traitement d'une GVH. L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et évolutives de cette complication majeure sur une période de 3 ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De janvier 2015 à décembre 2017, 392 patients (pts) ont bénéficié d'une allogreffe de CSH pour hémopathies malignes et non malignes. Durant la procédure, la prophylaxie anti-infectieuse a consisté en l'isolement des patients, une décontamination digestive, Fluconazole, Aciclovir et Ciprofloxacine (chez l'adulte). Les patients avec antécédent d'aspergillose bénéficient systématiquement d'une prophylaxie secondaire. Durant le suivi, une radiographie pulmonaire est réalisée systématiquement à chaque contrôle ou en cas de signes d'appel et une TDM thoracique est demandée dès suspicion de l'infection aspergillaire. Le diagnostic d'API est posé selon les critères de l'EORTC-MSG en se basant seulement sur les critères prédisposant de l'hôte et les critères clinico-radiologiques (infection possible). Les galactomannanes ainsi que les critères microbiologiques et histologiques ne sont pas de pratique courante.

RÉSULTATS

Un total de 29 épisodes d'API (7%) ont été identifiés chez 26 patients (LAM: 15, AMS: 5, LAL 3, LMC 2, MM 1) d'âge médian de 36 ans (8-56), sex-ratio: 0,44. Tous ont bénéficié d'une allogreffe à partir d'un donneur familial (géno-identique: 22; haplo-identique: 4) avec un conditionnement par chimiothérapie seule et un greffon de CSP (24 patients) et CSP-moelle osseuse (2 patients). Les patients avaient tous au moins un facteur de risque prédisposant: antécédents d'API (3 patients), neutropénie prolongée (5 patients), GVHD aiguë (8 patients), GVHD chronique (4 patients), corticothérapie prolongée (12 patients). Le diagnostic d'API possible a été posé en moyenne à J172 (20-930) après apparition de signes cliniques et radiologiques évocateurs dans 25 cas (dans 4 cas, la radiographie pulmonaire standard était normale). Au moment de la réalisation de

la TDM thoracique, 11 patients (37%) présentaient des signes caractéristiques: signe du halo (6 patients), croissant gazeux (1 patient) et une cavité (4 patients). D'autres signes mineurs sont retrouvés chez les autres patients (plages en verre dépoli, nodules, micronodules, condensations). Un traitement empirique de 1^{re} ligne a été instauré en monothérapie chez 14 patients (Voriconazole: 8, Caspofungine: 6 patients) ou en association chez 12 patients. Un traitement de 2^e ligne a été nécessaire chez 10 patients pour échec après une durée moyenne de 7 jours (1-28). Trois patients ont présenté un 2^e épisode après un délai moyen de 5 mois (3-6) avec une évolution favorable dès reprise du traitement. Quatorze patients (54%) sont vivants avec critères de guérison dont 12 en arrêt thérapeutique. Douze patients (46%) sont décédés rapidement en moyenne 14 j après le diagnostic (API: 11, rechute de la maladie: 1).

CONCLUSION

L'API survenant après une allogreffe de CSH est une complication redoutable avec une mortalité élevée. Il est essentiel, à chaque fois, d'identifier les patients avec facteurs de risque, de promouvoir la réalisation de galactomannanes, de réaliser une TDM thoracique et débiter un traitement spécifique dès suspicion en attendant de pouvoir renforcer le diagnostic par un examen direct ou culture positive des crachats ou lavage broncho-alvéolaire.

P-08

SATISFACTION PATIENT DE L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ALLOGREFFÉS

DINTILHAC Audrey⁽¹⁾, MARCELLAUD Elodie⁽¹⁾, JOST Jeremy⁽¹⁾, GENTY Carole⁽¹⁾, TARDIEU Laure⁽¹⁾, TURLURE Pascal⁽¹⁾, JACCARD Arnaud⁽¹⁾, **GIRAULT Stephane**⁽¹⁾

(1) CHU de Limoges DUPUYTREN, Limoges, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

En post-greffe, les patients se retrouvent avec de nombreuses lignes médicamenteuses et des consignes de prises précises. À cela s'ajoute des effets indésirables. L'accompagnement et l'éducation de ces patients est primordial. Il est assuré par des infirmières de greffe du service d'hématologie et récemment, associé avec une consultation pharmaceutique qui comprend un entretien patient pour l'explication des objectifs et modalités de prise de tous les médicaments et un plan de prise personnalisé. L'objectif principal de ce travail était de décrire le niveau de satisfaction des patients vis à vis de cet accompagnement.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Sur une période de 8 mois, un auto-questionnaire a été remis à tous les patients allogreffés venant en consultation ou en hospitalisation de jour (HDJ) par les infirmières de greffe ou

l'interne en pharmacie. Le questionnaire comprenait quatre dimensions: (i) l'aide dans l'organisation/gestion de la prise des médicaments (ii) la compréhension des traitements (iii) et le délai de la consultation pharmaceutique (iv) le suivi.

RÉSULTATS

Les 17 patients inclus étaient âgés en moyenne de 52±15 ans avec un sexratio de 2 en faveur des hommes. Le plan de prise personnalisé a été jugé comme une aide importante dans la préparation des médicaments dans 76% (13) des cas. Les informations apportées lors de l'entretien étaient jugées satisfaisantes puisque 82% (14) des patients se sentaient suffisamment informés sur le rôle de chaque médicament et 88% (15) sur les modalités de prise. En revanche, 41% (7) des patients souhaitaient avoir plus d'informations sur les effets indésirables et 53% (9) sur l'automédication à ne pas associer. L'entretien a aidé 71% (12) des patients à mieux comprendre le rôle/mécanisme des traitements. Une proportion de 94% (16) connaissait bien leurs médicaments prescrits mais 59% (10) ne serait pas capable de retrouver les indications. Les patients jugeaient préférable, à part égale, d'avoir cet accompagnement soit lors de la première venue en HDJ ou dès la sortie d'hospitalisation du service; soit 65% (11). De façon générale, 59% (10) étaient très satisfait, 38% (6) plutôt satisfait et un seul patient était peu satisfait.

DISCUSSION

Les nombreuses adaptations posologiques des immunosuppresseurs est une des limites d'utilisation de l'outil. Une amélioration de ce dernier est en cours de réflexion.

CONCLUSION

Cette enquête a montré un bon niveau de satisfaction de cet accompagnement. Les conseils personnalisés sur les traitements ainsi que le plan de prise permettent d'améliorer les trois dimensions de l'adhésion thérapeutique, l'acceptation, la persistance et l'observance.

P-09

IMPACT D'UNE IRRADIATION SPLÉNIQUE PRÉ-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS SUIVIS POUR UNE MYÉLOFIBROSE

CHAHINE Claude⁽¹⁾, IBRAHIM Tony⁽¹⁾, GHEZ David⁽¹⁾, PILORGE Sylvain⁽¹⁾, LEROUX Severine⁽¹⁾, SAKR Riwa⁽¹⁾, DE BOTTON Stephane⁽¹⁾, RIBRAG Vincent⁽¹⁾, BOURHIS Jean-Henri⁽¹⁾, CASTILLA-LLORENTE Cristina⁽¹⁾

(1) Institut Gustave Roussy, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'irradiation splénique a été proposée par certains auteurs comme une alternative à une splénectomie chirurgicale avant

une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'une myélobiose présentant une splénomégalie importante pour améliorer la prise du greffon avec moins de morbidité. L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact d'une irradiation splénique pré-allogreffe sur la prise du greffon.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective unicentrique sur 34 patients allogreffés à Gustave Roussy Cancer Center pour une myélobiose entre les années 1998 et 2017 avec comme caractéristique clinico-biologiques: le score de DIPSS, taille de la rate, myélobiose primitif ou secondaire, type de donneur, temps entre le diagnostic et la greffe, traitement reçu pré-greffe, type de conditionnement.

RÉSULTATS

23 patients (67.64 %) ont reçu une irradiation splénique un mois avant leur greffe. La moitié d'entre eux avaient une myélobiose primitive (52.9 %). Tous les patients étaient considérés à haut risque (DIPSS intermédiaire-2 ou plus) et la moitié d'entre eux ont été greffés à partir d'un donneur géno-identique. 53 % des patients ont reçu un conditionnement d'intensité réduite, avec une médiane de la taille de la rate égale dans les 2 groupes à 20 cm.

DISCUSSION

Aucun des patients irradiés n'a eu de complication liée à la radiothérapie. Nous n'avons pas remarqué une différence pour la durée d'aplasie dans les 2 groupes. Après ajustement à l'aide des modèles de Cox, l'irradiation splénique ne change pas la survie globale, ni la PFS.

CONCLUSION

L'irradiation splénique suivie par une allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est une technique faisable, pratique avec moins de morbidité. On n'a pas réussi à prouver une meilleure prise du greffon probablement à cause du nombre des patients étudiés. Par contre, on n'a pas trouvé une augmentation de risque de rechute au moins chez les patients présentant une splénomégalie importante. Une étude avec un plus grand effectif de patients paraît nécessaire et intéressante pour confirmer notre objectif et valider cette technique.

.....

P-10

IMPACT DE LA CONCENTRATION DE CYCLOSPORINE-A SUR L'INCIDENCE DE GVH AIGUË APRÈS ALLOGREFFE HAPLOIDENTIQUE DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES AVEC CYCLOPHOSPHAMIDE POST-GREFFE

STOCKER Nicolas^(1,2), **DULERY Rémy**⁽²⁾, **MEDIAVILLA Clémence**⁽²⁾, **BRISOT Eolia**^(1,2), **BATTIPAGLIA Giorgia**⁽²⁾, **SESTILI Simona**⁽²⁾, **RUGGERI Annalisa**⁽²⁾, **MOHTY Mohamad**^(1,2), **MALARD Florent**^(1,2)

(1) Centre de Recherche Saint-Antoine, INSERM U938, Paris, FRANCE;

(2) Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques haploidentiques (HaploCSH) avec une prophylaxie de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD) par cyclophosphamide post-greffe (PTCy) est d'utilisation croissante pour les patients ne disposant pas de donneur HLA-compatible. Il a été démontré que l'utilisation de greffons de cellules souches périphériques (CSP) était associée à un risque accru de aGvHD en comparaison aux greffons de moelle osseuse. Alors que l'immunosuppression par cyclosporine A (CsA) et mycophénolate mofétil (MMF) est traditionnellement introduite à J+5, nous avons décidé d'introduire plus précocement la CsA (J-3 avant HaploCSH) et de rajouter du sérum antilymphocytaire (SAL) afin de renforcer la prophylaxie de l'aGvHD. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de cette stratégie de prophylaxie sur le risque de aGvHD après HaploCSH de CSP.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Soixante et un patients recevant une HaploCSH de CSP mobilisées par G-CSF entre 2013 et 2017 ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique. Tous les patients ont reçu une prophylaxie par PTCy et une immunosuppression par CsA et MMF. Les taux de CsA étaient dosés 3x/semaine avec un taux cible compris entre 200 et 300 ng/mL. L'âge médian de cette population était de 53 ans (15-72) et la majorité des hémopathies étaient myéloïdes (64 %). Vingt-cinq patients réfractaires (41 %) reçurent un conditionnement séquentiel tandis que les 36 patients restants (59 %) reçurent un conditionnement à toxicité réduite associant de la fludarabine, du busulfan et du thiotepa. Cinquante et un patients (83 %) reçurent du SAL (2,5-5 mg/kg) et tous les patients reçurent du PTCy; neuf à J+3 (15 %) et 52 à J+3 et J+5 (85 %). Le suivi médian des patients survivants était de 21 mois (13-53).

RÉSULTATS

Les concentrations médianes de CsA lors des semaines 1, 2, 3 et 4 après HaploCSH étaient respectivement de 272 (114-911), 296 (132-516), 251 (111-485) et 246 (36-375) ng/mL. À J180, les incidences cumulées (CIs) de aGvHD de grade II-IV et III-IV étaient respectivement de 39 % et 18 %. À 18 mois après HaploCSH, les CIs de GvHD chronique (cGvHD), cGvHD extensive et de rechute étaient respectivement de 41 %, 19 % et 35 % tandis que les taux de survie sans progression (PFS), de survie globale (OS), et de survie libre de rechute et de GvHD (GRFS) étaient respectivement de 60 %, 55 % et 48 %. En analyse univariée, les patients ayant un taux faible de CsA lors de la 1^{re} semaine après HaploCSH présentaient des risques supérieurs de aGvHD de grade II-IV (P=0.02), de aGvHD de grade III-IV (P=0.03), de cGvHD (P=0.02) et de cGvHD extensive (P=0.04). Il n'existait aucune corrélation statistique entre la concentration de CsA et la rechute, la PFS, la GRFS ou l'OS. En analyse multivariée, un taux élevé de CsA (>301 ng/mL; la valeur seuil définie par analyses ROC) lors de la 1^{re} semaine après HaploCSH était l'unique paramètre

significativement associé à un risque réduit de aGvHD de grade II-IV ($P = .04$; RR: 1.1; 95% CI, 0.05-0.94) et de grade III-IV ($P < 0.0001$; RR < 0.001 ; 95% CI, 0.000007-0.00006). En analyse multivariée, il n'y avait pas de corrélation statistique entre la concentration de CsA et la cGvHD extensive.

DISCUSSION

L'introduction précoce de la CsA avant HaploCSH avec un monitoring précis permettant d'obtenir une concentration élevée de CsA lors de la prise de greffe semble permettre de réduire l'incidence de aGvHD sévère.

CONCLUSION

L'introduction précoce de la CsA avant HaploCSH réduirait l'incidence de aGvHD sévère.

P-11

RÉACTIVATION DU CYTOMÉGALOVIRUS APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES. ÉTUDE SUR 2 ANS

BENAKLI Malek⁽¹⁾, BOUARAB Hanane⁽¹⁾, MEHDID Farih⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, AIT OUALI Dina⁽¹⁾, BELHADJ Rachida⁽¹⁾, ZERKOUT Sara⁽¹⁾, TARHI Kahina⁽¹⁾, AKHROUF Sabrina⁽¹⁾, ABDERAHIM Imene⁽¹⁾, BENCHOUK Chahrazed⁽¹⁾, HARIECHE Farida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGÉRIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le cytomégalovirus humain (CMV) est un virus ubiquitaire, infectant plus de 90% de la population algérienne. La recherche systématique de la réactivation du CMV est un outil indispensable pour prévenir la survenue d'une maladie à CMV qui est une complication sévère avec un impact certain sur le devenir des patients (pts) ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le risque de réactivation du CMV dépend du type de greffe, de l'immunosuppression (IS) et du statut sérologique du couple donneur/receveur.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Sur une période de 24 mois (du 01/01/2016 au 31/12/2017), 254 patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH pour hémapathie maligne ou non maligne dont 246 patients sont évaluable pour l'étude. La réactivation CMV a été observée chez 66 patients (26,82%) (LAM: 33 patients, LAL: 8 patients, LMC: 4 patients, MM: 2 patients, LNH cutané: 1 patient, MFP: 1 patient, AMS: 14 patients, anémie de Fanconi: 2 patients, β -thalassémie: 1 patient), dont l'âge médian est de 30 ans (4-54), le sex-ratio (M/F) de 1,75. Tous ont reçu un conditionnement par chimiothérapie seule: myéloablatif

(25 patients), d'intensité réduite (41 patients). Tous les patients ont reçu un greffon de CSP avec un taux moyen de cellules CD34+ : 7,8.10⁶/kg (3,4-12,7); un greffon médullaire supplémentaire a été utilisé chez les 7 patients ayant reçu une greffe haplo-identique sans Endoxan post-greffe. La prophylaxie GVH a associé ciclosporine et méthotrexate (greffes génoidentiques et phénoïdentiques) et Ciclo-MTX-MMF ou Ciclo-MTX-Endoxan (greffes haplo-identiques). En prégreffe, une sérologie CMV est systématique pour tous les couples donneur/receveur, elle est à risque chez 65 patients (98,4%). La recherche de la réactivation CMV, qui se fait par antigénémie pp65 ou par PCR quantitative, est faite systématiquement dès sortie d'aplasie. Elle est hebdomadaire les 3 premiers mois et durant un traitement IS pour GVHD aiguë ou chronique. Un traitement préemptif est mis en route par Ganciclovir dès positivité de l'antigénémie ou augmentation de la charge virale en PCR afin de prévenir la survenue de la maladie à CMV.

RÉSULTATS

Une première réactivation est survenue en moyenne à J44 (16-83) chez les 66 patients (26,82%) dont 32 patients sous corticothérapie pour GVHD aiguë (27 patients), Micro-angiopathie thrombotique (1 patient) et insuffisance rénale (4 patients) ou en raison d'une IS renforcée pour greffe haplo-identique (5 patients). Un patient a présenté une réactivation tardive à 18 mois de la greffe sous IS pour GVHD chronique. Vingt patients ont présenté une 2^e réactivation en moyenne à J135 (106-180) et 8 patients une 3^e réactivation en moyenne à J136 (130-143). Un traitement préemptif de 15 jours est instauré au premier épisode par un inhibiteur de l'ADN polymérase virale (Ganciclovir: 22 patients; Valganciclovir: 43 patients, Foscarnet: 1 patient). Un traitement de 2^e ligne a été nécessaire chez 14 patients (22%) en raison d'une résistance (12 patients), d'une cytopénie sévère (1 patient) ou d'une insuffisance rénale (1 patient). L'apparition d'une cytopénie sévère a imposé une réduction de dose (4 patients) voire un arrêt thérapeutique (6 patients) avant 15 jours. Deux patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien supplémentaire pour retard de négativation. Trois patients (4,5%) sont décédés d'infections à CMV résistants au traitement antiviral (pneumopathies: 2, colite: 1).

CONCLUSION

L'infection CMV est une complication grave après allogreffe de CSH. En absence de vaccination, la recherche systématique d'une réactivation chez l'immunodéprimé permet l'institution d'un traitement préemptif rapide et efficace.

P-12

ANALYSE DES ÉPISODES DE NEUTROPÉNIE FÉBRILE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES RÉALISÉE CHEZ 136 PATIENTS

BENCHOUK Chahrazed⁽¹⁾, HARIECHE Farida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, **BENAKLI Malek**⁽¹⁾, ZERKOUT Sara⁽¹⁾, MEHDID Farih⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾, TARHI Kahina⁽¹⁾, AIT OUALI Kahina⁽¹⁾, BOUARAB Hanane⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, BELHADJ Rachida⁽¹⁾

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGÉRIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'infection est une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients (pts) recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH). Sa gravité est liée essentiellement à la profondeur et la durée de la neutropénie. La neutropénie fébrile (NF) est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 éléments/mm³ et une fièvre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en une prise ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises à une heure d'intervalle. Cette étude analyse les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des épisodes fébriles (EF) survenus chez des patients qui ont bénéficié d'une allo-CSH sur une période de 2 ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De Janvier 2016 à Décembre 2017, 136 allo-CSH ont été réalisées pour essentiellement une leucémie aiguë (68 patients, 50%), aplasie médullaire acquise et congénitale (45 patients, 33%). L'âge médian est de 22 ans (3-59), le sex-ratio (H/F) : 1,72. La prophylaxie anti infectieuse a consisté en l'isolement des patients en chambre stérile sous flux laminaire et une décontamination digestive, Fluconazole, Aciclovir, Ciprofloxacin. Tous les patients ont bénéficié d'une voie d'abord centrale. Neuf patients (6,6%) étaient infectés au moment de l'hospitalisation (cellulite 03, pneumopathie 02, angine érythémato-pultacée 01, veinite 01, syndrome bronchique 01, furoncle 01) nécessitant une antibiothérapie d'emblée. Le conditionnement est myéloablatif chez tous les patients. Le SAL est utilisé chez 61 patients (44,8%). Les greffons utilisés sont des CSP chez 117 patients (86%) avec un taux moyen de cellules CD34+ : $7,5 \cdot 10^6/\text{Kg}$ (2,1-19,8), des greffons médullaires chez 5 patients avec un taux moyen de cellules nucléées : $3,4 \cdot 10^8/\text{kg}$ (0,8-3,6) et l'association de CSP-MO chez 14 patients (allogreffe haplo identique). À chaque EF, sont pratiqués : une radiographie pulmonaire, un dosage de la procalcitonine, une hémoculture, une étude microbiologique des urines et des selles (si diarrhée).

RÉSULTATS

Tous les patients ont présenté une aplasie avec une durée moyenne de 16 jours (6-49). Cent vingt neuf patients (94,8%) ont présenté 205 EF avec une moyenne de 1,5 par patient. Onze patients (8%) ont eu 3 EF ou plus. Quarante neuf (23,9%)

EF sont cliniquement documentés (infections digestives : 19, cutanées : 14, pulmonaires : 11, urinaires : 03, ORL : 02). Les hémocultures faites lors de 195 EF sont documentées microbiologiquement dans 136 cas (66%), et les germes retrouvés sont cocci gram+ (77%) et bacille gram négatif (23%). Le dosage de la procalcitonine effectué lors de 157 EF, est normal (32 cas), en faveur d'une infection probable (90 cas), sepsis probable (15 cas), sepsis sévère (19 cas) et choc septique (un cas). Une double antibiothérapie empirique (β lactamine+aminoside) entamée chez 120 patients a été suffisante chez 15 patients (11%). Le passage à une 2^e ligne (aminoside-glycopeptide-céphalosporine) a été nécessaire chez 114 patients (83,8%) et le recours à l'association glycopeptide-impénème-quinolone chez 82 patients (60%). Un antifongique est rajouté dans 36 cas (27%). L'évolution est favorable dans 202 EF (98,5%). Trois patients sont décédés (2%) de sepsis sévères sur une aplasie durable, dont 2 avaient une cellulite au début du conditionnement.

CONCLUSION

La NF au cours de l'allo-CSH constitue une complication sévère en raison des risques évolutifs rapides et l'augmentation significative de la morbi-mortalité. Des mesures prophylactiques strictes sont indispensables. Un traitement antibiotique empirique est instauré très rapidement ; il est également déterminé par le site présumé et les caractéristiques microbiologiques de l'infection.

P-13

ALLOGREFFE DE CSH EN TRAITEMENT DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES 10 ANS D'EXPÉRIENCE MONTPELLIERAINE

BEKRIEVA Elena⁽¹⁾, THÉRON Alexandre⁽¹⁾, HICHERI Yosr⁽¹⁾, CEBALLOS Patrice⁽¹⁾, KANOUNI Tarik⁽¹⁾, BONAFUOX Beatrice⁽¹⁾, CARTRON Guillaume⁽¹⁾, FEGUEUX Nathalie⁽¹⁾

(1) CHU St Eloi Montpellier, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un ensemble de pathologies malignes de la lignée hématopoïétiques myéloïdes dont l'évolution naturelle est la leucémie aiguë myéloïde. L'allogreffe de cellule souche hématopoïétique (CSH) est à ce jour le seul traitement curatif connu, mais les SMD touchent une population âgée avec une médiane d'âge au diagnostic supérieure à 65 ans. L'allogreffe est donc souvent réservée à des sujets sélectionnés car le risque de toxicité importante et de mortalité liée à la greffe est élevé dans cette population.

L'objectif de cette étude est de présenter les résultats de l'expérience Montpelliéraine depuis 10 ans en termes d'allogreffe pour prise en charge d'un SMD.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'ensemble des patients traités par allogreffe de CSH pour une SMD à Montpellier entre 2008 et 2017 ont été inclus.

Les données ont été recueillies en interrogeant directement les dossiers patients : données épidémiologiques et antécédents des patients, données sur le SMD traitement et prise en charge pré-allogreffe, données de la greffe, données de suivis.

RÉSULTATS

57 patients ont été inclus, l'âge médian était de 56 ans (30-68 ans). 47 patients ont reçu un traitement pré-allogreffe, le traitement le plus utilisé était l'azacytidine. 36 patients étaient en rémission complète au moment de l'allogreffe. 37 patients ont reçu un conditionnement à toxicité réduite. 11 patients ont reçu un greffon géno-identique et 34 patients un greffon phéno-identique, 12 patients ont donc reçu des greffes alternatives. Le suivi médian était de 42 mois. À 24 mois, la survie globale est à 69,7% [95% CI: 80.3-55.3], la survie sans progression à 83% [95% CI: 90.7-69,6] et la mortalité liée à la greffe à 25% [95% CI: 45.1-9]. En analyse de sous groupe, le score IPSS, le risque cytogénétique n'impacte pas la survie sans progression. Le type de greffon n'impacte pas la survie sans progression mais impacte négativement la survie globale pour les greffons alternatifs du fait d'une majoration de la mortalité liée à la greffe $p < 0.001$.

DISCUSSION

Les seuls facteurs qui influencent réellement la survie des patients de notre cohorte demeurent les facteurs liés à l'allogreffe comme le type de greffon. Les greffes alternatives haplo-identiques et de sang cordon sont clairement un facteur de risque significatif de mortalité lié à la procédure de greffe comme cela est bien connu dans la littérature. De plus les greffes de sang de cordon semble en plus moins bien contrôler la maladie en post greffe sur un petit effectif.

CONCLUSION

L'allogreffe reste un traitement intéressant dans la prise en charge des myélodysplasies chez les patients accessible à cette thérapeutique, cependant la toxicité liée au traitement est un problème dans cette population d'âge avancé en particulier dans le cas des greffes « alternatives ». Il faut donc travailler sur l'accessibilité des patients à la greffe et l'amélioration de la toxicité liée à cette dernière.

P-14

FACTEURS DE RISQUE DE CYSTITES À BK VIRUS DANS LES ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES – UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

KAPHAN Eléonore⁽¹⁾, GERMI Raphaële⁽¹⁾, CARRÉ Martin⁽¹⁾, BULABOIS Claude-Eric⁽¹⁾, BAILLY Sébastien⁽¹⁾, CAHN Jean-Yves⁽¹⁾, THIEBAUT-BERTRAND Anne⁽¹⁾

(1) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les réactivations virales à BK virus (BKV) post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) provoquent des cystites hémorragiques (CH).

Les PCR urinaires BKV réalisées systématiquement sont positives chez 50 à 100 % des patients (pts), mais seulement 5 à 40 % développeront une CH. La PCR BKV est utile pour confirmer le diagnostic de CH à BKV, mais pas pour prédire son incidence. L'objectif de cette étude est d'étudier les différents facteurs de risque (FR) de développer une CH à BKV.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Une étude épidémiologique rétrospective a été réalisée à partir des données du CHU de Grenoble, issues du registre national ProMiSe de la SFGMC-TC, entre janvier 2014 et 2018. Une PCR BKV urinaire est réalisée quand les patients présentent une hématurie de grade ≥ 2 , et des signes fonctionnels urinaires. Le diagnostic de CH à BKV est défini par l'association de signes cliniques de cystite, une hématurie de grade ≥ 2 et une virurie BKV $> 7 \log_{10}$ copies/mL.

Une analyse univariée et un modèle de régression logistique sont utilisés pour identifier les FR de CH à BKV.

RÉSULTATS

171 ASCH ont été réalisées pendant la période d'étude et 43 patients (25.1 %) ont développé une CH à BKV.

Parmi les cas de CH à BKV, 32 (74.4 %) avaient une leucémie aiguë, 4 (9.3%) un syndrome myélodysplasique, 3 (6.9%) un lymphome et 2 une aplasie médullaire (4.7%) ou un syndrome myéloprolifératif (4.7%). La plupart des patients ont reçu des cellules souches périphériques (CSP, $n=33$, 76.6%) et une greffe avec mismatched HLA (9/10, 20.9%) ou haploidentique ($n=13$, 30.2%). Une ASCH avec conditionnement à intensité réduite est réalisée chez 29 patients (67.4%) et 22 (51.2%) ont reçu du cyclophosphamide post-ASCH en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH).

Après régression logistique (Tableau 1), les FR associés à une CH à BKV étaient réduits à : l'exposition au cyclophosphamide post-ASCH, l'âge du receveur < 40 ans, une ASCH pour leucémie aiguë et une corticothérapie. De plus, les patients présentaient plus d'insuffisance rénale aiguë, de cystite bactérienne et de thrombopénie < 50 G/L.

	Odds Ratio (IC)	P-value
Age du receveur < 40 ans	4.1 (1.6-10.9)	0.004
Exposition au cyclophosphamide post ASCH	4.1 (1.5-10.7)	0.004
Leucémie aiguë	2.6 (1.00-6.89)	0.0489
Corticothérapie	3.9 (1.6-9.5)	0.033
Insuffisance rénale aiguë	3.8 (1.5-9.6)	0.0056
Cystite bactérienne associée	3.3 (1.2-8.7)	0.0018
Thrombopénie < 50 G/L	3.8 (1.4-10.5)	0.0097

Tableau 1.

DISCUSSION

L'exposition au cyclophosphamide post-ASCH, utilisé dans les greffes avec mismatched HLA et haploidentiques apparaît comme le FR principal de CH à BKV.

L'âge jeune n'était pas attendu comme FR. Il s'agirait d'un potentiel facteur de confusion car les patients jeunes reçoivent un conditionnement myéloablatif, décrit comme FR.

CONCLUSION

Une CH à BKV est observée chez 25,1 % des patients. L'exposition au cyclophosphamide post-ASCH, le jeune âge, une ASCH pour une leucémie aiguë, une corticothérapie et une cystite bactérienne sont des facteurs de risque de CH à BKV.

P-15

CLINICAL OUTCOME ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION/DISEASE IN CMV-SEROPOSITIVE ADULT PATIENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽²⁾, CHEVALLIER Patrice⁽³⁾, BLAISE Didier⁽⁴⁾, ALAMI Sarah⁽¹⁾, ALLAVOINE Thierry⁽¹⁾, TADMOURI Abir⁽⁵⁾, BLOMKVIST Josefin⁽⁵⁾, DUHAMEL Alain⁽⁶⁾, YAKOUB-AGHA Ibrahim⁽⁷⁾

(1) MSD FRANCE, Courbevoie, FRANCE; (2) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE; (3) Nantes University Hospital, Nantes, FRANCE; (4) Department of Hematology, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Marseille, FRANCE; (5) ClinSearch, Malakoff, FRANCE; (6) Unité de Méthodologie - Biostatistique et Data Management Maison Régionale de la Recherche Clinique, CHRU, Lille, FRANCE; (7) Hôpital HURIEZ- UAM allo-CSH, Lille, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

The exact correlation between early CMV infection and post-HSCT outcomes, notably relapse, is still a source of conflicting data, especially in the era of viral surveillance through polymerase chain reaction (PCR) and preemptive antiviral therapy. We thus decided to retrospectively investigate the clinical impact of early, post-HSCT CMV infections, in a large multi-center cohort of French patients.

All consecutive CMV-seropositive adults (≥ 18 years old) who received a first HSCT in 3 French centers between January 1st 2010 and December 31st 2014 were eligible. Cord blood transplantation or a second HSCT were not considered here, as these procedures are associated with a significantly higher risk of morbidity and mortality.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Study data were primarily derived from existing electronic health records. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. CMV infection/disease was defined by the initiation of a preemptive and/or a curative anti-CMV treatment in the presence of a CMV viremia detected by a quantitative PCR. The primary objective of this study was to assess the association between CMV infection and overall mortality within the first-year post-transplantation. Secondary clinical endpoints addressed the association between CMV

infections and the following outcomes within the first-year of HSCT: graft failure, relapse of the underlying disease, non-relapse mortality (NRM), incidence of acute and chronic graft-versus-host disease (GvHD), and the occurrence of infections other than CMV. Relapse was considered as a competing risk for non-relapse mortality, and death for other events of interest (relapse, incidence of acute and chronic GvHD, and occurrence of infections).

Models were adjusted for disease type, disease status at HSCT, age at HSCT, sex, donor type, stem cell source, and conditioning regimen (MAC versus RIC, use of total body irradiation or anti-thymocyte globulin).

RÉSULTATS

Five hundred seventy-two patients met the inclusion criteria. Characteristics of patients at baseline and characteristics of allo-HCT are presented in Tables 1 and 2.

CMV infections were observed in 227 patients (39.7%) at a median time of 39.5 days (range, 3-295 days) post transplant. Overall survival rate as per Kaplan-Meier analysis was 70.9% at 1- year post-HSCT. After adjusting for significant risk factors and considering CMV infection as a time-dependent variable in a Cox model, overall mortality at 1-year was significantly increased in patients developing CMV infection (HR 1.86, [95% CI 1.16-3.00], $p=0.011$). The Fine and Gray competing risk model showed that CMV infection during the first-year post-transplant was significantly associated with higher risk of infections other than CMV (HR 2.34, 95% CI [1.63-3.37], $p<0.0001$) and, consequently, an increased risk for NRM (HR 2.62, 95% CI [1.59-4.30], $p=0.0001$). We did not find any significant association between CMV infection and acute or chronic GvHD, as well as with relapse.

Gender	
Number of evaluable patients	572
Male	312 (54,2%)
Female	260 (45,5%)
Age at transplantation (years)	
Number of evaluable patients	572
Mean (SD)	50.2 (14,0)
Median	54,0
Range	18 - 72
Underlying disease	
Number of evaluable patients	572
Acute leukemia	194 (33,9%)
Lymphoid neoplasia	148 (25,9%)
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)	129 (22,5%)
Plasma cell disorder	46 (8,0%)
Aplastic anemia	24 (4,2%)
Hodgkin lymphoma	17 (2,9%)
Chronic Myeloid Leukemia (CML)	8 (1,4%)
Hemoglobinopathy	4 (0,7%)
Inherited disorders	1 (0,1%)
Other	2 (0,1%)
Disease status at inclusion	
Number of evaluable patients	561
Complete remission (CR)	317 (56,5%)
Relapse/progression (RR)	171 (30,6%)
Stable disease or untreated (SD)	92 (16,4%)
Improvement/partial remission (PR)	31 (5,5%)

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients at baseline.

Donor CMV serological status	
Number of evaluable patients	572
Seropositive (D+)	320 (55,9%)
Seronegative (D-)	252 (44,1%)
Type of donor	
Number of evaluable patients	547
Matched related	266 (48,6%)
Matched unrelated	156 (28,5%)
Mismatched unrelated	96 (17,5%)
Mismatched related	18 (3,3%)
Source of stem cells	
Number of evaluable patients	572
Bone marrow (BM)	164 (28,7%)
Peripheral blood (PB)	408 (71,3%)
Conditioning regimen	
Number of evaluable patients	540
Myeloablative	179 (33,0%)
Non-myeloablative/Reduced intensity	363 (67,0%)

Table 2. Hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) characteristics.

CONCLUSION

In this cohort we identified that CMV infections were significantly associated with an increased risk of 1-year overall and non-relapse mortality, related to higher rates of infections other than CMV. Therefore, post-HSCT CMV infection seemed to be a major concern in the recent healthcare setting, affecting mortality and morbidity.

P-16

ALLOGREFFE À CONDITIONNEMENT SÉQUENTIEL DANS LES LAM DÉFAVORABLES

JORIS Magalie⁽¹⁾, LEBON Delphine⁽¹⁾, CHARBONNIER Amandine⁽¹⁾, MOREL Pierre⁽¹⁾, GRUSON Bérengère⁽¹⁾, DELETTE Caroline⁽¹⁾, LACASSAGNE Marie-Noëlle⁽¹⁾, GUILLAUME Nicolas⁽¹⁾, GARCON Loïc⁽¹⁾, MAROLLEAU Jean-Pierre⁽¹⁾

(1) CHU AMIENS, Salouel, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Certaines études ont montré qu'une approche incluant un conditionnement séquentiel avant l'allogreffe pouvait réduire le risque de rechute avec un profil de toxicité acceptable chez les patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes défavorables¹. Nous avons décidé d'évaluer cette procédure au CHU d'Amiens.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons inclus de façon rétrospective 45 patients de plus de 18 ans allogreffés avec un conditionnement séquentiel entre janvier 2012 et décembre 2017 pour une LAM défavorable défini selon la classification ELN (R/R).

RÉSULTATS

L'âge médian était de 49 ans [18-70]. Avant le conditionnement, 25 patients (55,6%) étaient blastiques, 20 patients (44,4%) étaient en rémission cytologique dont 11 (24,4%) avec une maladie résiduelle (MRD) positive. 28 patients avait reçu 1 seule ligne de traitement antérieur et 15 avaient reçu au moins 2 lignes de traitement avant la greffe. 37 (82,2%) patients ont reçu un conditionnement séquentiel contenant de

la Clofarabine (SET-RIC) et 8 patients ont reçu un autre type de conditionnement séquentiel contenant soit de l'Amsacrine soit du Thiotepa (FLAMSA-RIC ou TEC-RIC). 12 (26,7%) patients ont été greffés à partir d'un donneur génoidentique, 22 (48,9%) phénoïdentique 10/10, 7 (15,6%) haploïdentiques et 4 (8,9%) phénoïdentiques 9/10. La majorité des patients a reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP) avec un nombre médian de CD34+ de $8 \times 10^6/\text{kg}$ [1,84-8,44]. La prophylaxie de la GVH a comporté de la ciclosporine A (CsA), associée à du Mycophénolate Mofétil (MMF) pour les donneurs non apparentés. L'arrêt de l'immunosuppression a pu être réalisé dans un délai médian de 90 jours [21-152].

Avec un suivi médian de 16 mois, la SG à 1 an était de 62,2% (Fig 1). La médiane de survie était de 18 mois [0-61,6 mois] et la médiane de survie sans rechute de 14 mois [0-61,6 mois]. 13 (28,9%) patients ont présenté une rechute de la LAM avec un délai médian de survenue de 6 mois [3-28 mois]. 26 (57,8%) patients ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, dont 4 (8,9%) de grade III-IV. La survie sans rechute et sans GVH chronique à 1 an était de 33%. La mortalité liée à la procédure était de 15,5%. 17 (37,8%) patients ont bénéficié d'une immunomodulation par 5-Azacytidine et injections de lymphocytes du donneur (DLI) en l'absence de survenue de GVH à l'arrêt de l'immunosuppression. La SG de ce groupe de patients avec immunomodulation atteint 82,4%. En analyse univariée, la rechute post allogreffe et l'immunomodulation étaient associées de manière statistiquement significative à la SG ($p=0,0005$ et $p=0,01$ respectivement). Le statut de la maladie avant la greffe et la survenue de GVH aiguë n'influençaient pas significativement la survie ($p=0,77$ et $p=1$). En analyse multivariée, seule la rechute post allogreffe reste prédictive de la survie ($p<0,0001$).

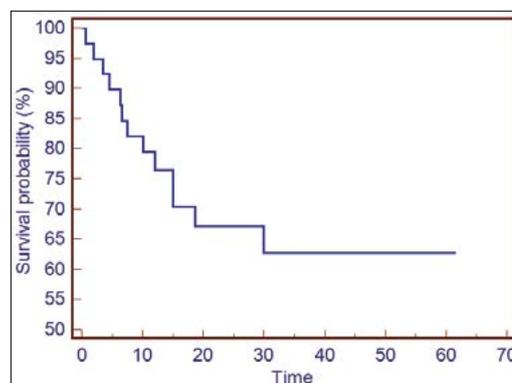


Figure 1.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude sont concordants avec les publications antérieures, cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence d'autres facteurs prédictifs de l'évolution post allogreffe, probablement en rapport avec un effectif trop faible de cette cohorte.

CONCLUSION

L'allogreffe à conditionnement séquentiel est une option avec un profil de toxicité acceptable à considérer pour les patients présentant une LAM défavorable. Les résultats sont encore

améliorés en associant cette approche à l'immunomodulation post allogreffe qui permet d'obtenir de très bons taux de SG et de survie sans maladie quel que soit la cytogénétique ou le statut de la maladie pré-greffe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108:1092-1099.

.....

P-17

ÉVALUATION DU SUIVI DES DONNEURS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AU SEIN DU CENTRE PRÉLEVEUR DU CHRU DE BESANÇON

CULA-FARHAT Marjorie⁽¹⁾, DESBROSSES Yohan⁽¹⁾, DAGUIN-DAU Etienne⁽¹⁾, LEPETZ Thierry⁽²⁾, FISCHESSE Agnès⁽¹⁾, BERCEANU Ana⁽¹⁾, LAROSA Fabrice⁽¹⁾, DECONINCK Eric⁽¹⁾

(1) CHU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE; (2) Cabinet de médecine générale, Damparis, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Malgré les recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC), il existe une disparité des pratiques concernant le suivi des donneurs. L'objectif de ce travail est d'évaluer le suivi des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et, après enquête, d'en proposer une harmonisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Un questionnaire était envoyé aux donneurs de CSH apparentés ou non, prélevés de 2013 à 2016 au sein du centre préleveur du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon. Les données recueillies portaient sur les modalités du don, les effets indésirables, le suivi proposé, le recours au médecin traitant, le ressenti et les suggestions du donneur pour améliorer le suivi à court et à long terme.

RÉSULTATS

36 des 74 donneurs sollicités ont répondu au questionnaire. L'âge moyen au moment du don était de 43 ans, 22 (61 %) étaient des hommes, 83 % des dons avaient été réalisés en CSP. 97 % des donneurs s'estimaient suffisamment informés avant le don. 67 % des donneurs ont ressentis des effets secondaires (douleurs et asthénie principalement). 27 % des donneurs ont eu recours à leur médecin traitant dans les semaines suivant le don, alors même que 88 % d'entre eux ne le consultaient en moyenne qu'une fois par an.

DISCUSSION

Le suivi de nos donneurs n'a pas montré plus d'effets secondaires à court terme que dans la littérature. Le suivi biologique ainsi que les complications à long terme n'ont pas été étudiés. Les recommandations sur le suivi clinique et biologique existent. Il est parfois difficile que celui-ci soit assuré.

Malgré la préparation et l'accompagnement au don, l'existence d'effets secondaires à moyen terme, le recours au médecin traitant et les nombreuses remarques notifiant un sentiment d'abandon après le don, nécessitent de modifier le suivi psychologique des donneurs.

CONCLUSION

Une harmonisation du suivi des donneurs apparentés est nécessaire au sein de la SFGM-TC. La simplification des questionnaires de suivi et des modalités pourraient faciliter sa réalisation.

Nous insistons sur l'importance de la prévention des effets indésirables, ainsi que sur l'appel téléphonique post-don.

Nous proposons une information systématique du médecin traitant par un courrier post-don avec une consultation à 3 mois pour évaluer l'état physique mais aussi pour évaluer l'impact psychologique du don, afin de mettre en place un suivi psychologique si besoin.

Ce travail a servi de base de travail lors des Ateliers d'Harmonisation des Pratiques 2018 de la SFGM-TC, dans l'atelier « Suivi des donneurs apparentés ».

.....

P-18

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH RICHTER'S SYNDROME : THE SFGM-TC EXPERIENCE

BOUNAIX Laura⁽¹⁾, NGUYEN Stephanie⁽²⁾, BLAISE Didier⁽³⁾, MICHONNEAU David⁽⁴⁾, BOURHIS Jean-Henri⁽⁵⁾, MAERTENS Johan⁽⁶⁾, POIRE Xavier⁽⁷⁾, CHEVALLIER Patrice⁽⁸⁾, MAILLARD Natacha⁽⁹⁾, YAKOUB-AGHA Ibrahim⁽¹⁰⁾, MANNONE Lionel⁽¹¹⁾, BERNARD Marc⁽¹²⁾, DE REVEL Thierry⁽¹⁵⁾, LABUSSIÈRE-WALLET Helene⁽¹³⁾, CEBALLOS Patrice⁽¹⁴⁾, LEMAL Richard⁽¹⁾, RAVINET Aurélie⁽¹⁾, HERMET Eric⁽¹⁾, TOURNILHAC Olivier⁽¹⁾, BAY Jacques-Olivier⁽¹⁾, GUIÈZE Romain⁽¹⁾

(1) Hôpital Universitaire, Clermont-Ferrand, FRANCE; (2) Hôpital Universitaire Pitie Salpetriere, Paris, FRANCE; (3) Hôpital Universitaire, Marseille, FRANCE; (4) Hôpital Universitaire Saint Louis, Paris, FRANCE; (5) Hôpital Universitaire Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE; (6) Hôpital Universitaire Gasthuisberg, Leuven, BELGIQUE; (7) Hôpital Universitaire Saint Luc, Brussels, BELGIQUE; (8) Hôpital Universitaire, Nantes, FRANCE; (9) Hôpital Universitaire, Poitiers, FRANCE; (10) Hôpital Universitaire, Lille, FRANCE; (11) Hôpital Universitaire, Nice, FRANCE; (12) Hôpital Universitaire, Rennes, FRANCE; (13) Hôpital Universitaire - Hospice civil, Lyon, FRANCE; (14) Hôpital Universitaire, Montpellier, FRANCE; (15) Hôpital Percy, Neuilly-Sur-Seine, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) has typically an indolent course but can undergo transformation into a more aggressive lymphoma (mainly of diffuse large B-cell lymphoma histology) that is called Richter's syndrome. While the advent of novel therapies targeting the BCR signaling or the BCL-2 protein is transforming the management of patients with CLL, these drugs failed to prevent the risk of RS that is estimated to be 0.5-1 % per year. RS is associated with a very poor outcome and is thus becoming the main obstacle to long term CLL cure. Allogeneic stem-cells transplantation (allo-SCT) has been recommended as the treatment of choice in eligible patients with clonally related RS (Rossi Blood 2018) but previous experience is still limited to less than 50 cases. We here aimed to investigate the safety and efficacy of allo-SCT for patients with RS.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

We report on a retrospective study of consecutive patients with RS who underwent allo-HSCT between 2005 and 2016 in 15 French and Belgian centers from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Transplantation Cellulaire (SFGM-TC). Inclusion criteria were: age >18, confirmed RS diagnosis, allo-HSCT from either sibling or unrelated donor. Data quality was ensured using computerized discrepancy errors and on-site data verification.

RÉSULTATS

A total of 24 patients (median age=59 years [19-69], M/F=18/6) were included in the present study. Median time from CLL to RS diagnosis was 59 months [0-198]. The histology was DLB-CL (86%) or HL (14%). The patients received a median of 1 [0-4] therapeutic line for CLL and 1 [0-3] for RS. Nine (38%) patients underwent auto-SCT prior to allo-HCT. At allo-HCT, 17 (71%) of patients were in complete and 7 (29%) in partial response. Most patients received reduced intensity conditioning (RIC) regimen (n=18, 75%) and peripheral blood (76%) as source of stem-cells. Two (8%) patients received bone marrow stem cells and 4 (16%) cord blood stem cells. Donors were related (n=8) or unrelated (mismatched, n=8; matched, n=5; missing, n=3). A total of 15 patients (63%) received total body irradiation (TBI) within the conditioning.

With a median follow-up of 27 months, 2-year OS was 44% (Figure 1). The 100-day non-relapse mortality was 25%. Cause of death was relapse (n=3), treatment toxicity (n=10; GVHD, n=3; infectious complications, n=6; pulmonary toxicity, n=1), infection complications (n=1) and cerebral stroke (n=1). 2-year OS was significantly shorter for older patients (20% if >59 years old vs 64% if ≤59, P=0.031). The 2-year OS was influenced by presence of cGVHD (73% vs 25%, P=0.006). Neither donor type, prior auto-SCT, disease status prior to allo-HCT, use of antilymphocyte serum infusions nor the regimen conditioning significantly impact OS.

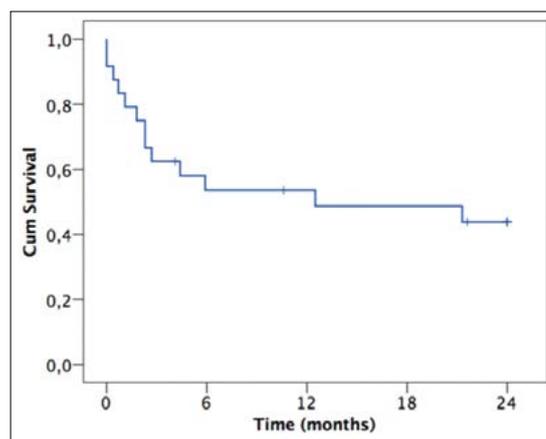


Figure 1.

CONCLUSION

Our study suggests that allo-HCT is a strategy achieving prolonged survival but should be performed in young patients to limit the risk of NRM. The favorable impact of GVHD suggests an anti-RS allogeneic effect.

P-19

THE EFFICACY AND SAFETY OF BUSULFAN DOSE INTENSITY WITH FLUDARABINE CONDITIONING REGIMEN FOR PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA UNDERGOING ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION. A SINGLE CENTER EXPERIENCE

MASSOUD Radwan⁽¹⁾, HELLER Raban⁽¹⁾, MOUKALLED Nour⁽¹⁾, GHAOUI Nohra⁽¹⁾, ATOUI Ali⁽¹⁾, HAIBE Yolla⁽¹⁾, MATAR Charbel⁽¹⁾, HAFFAR Basel⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, **EL-CHEIKH Jean⁽¹⁾**

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

The optimal dose of myeloablation in the fludarabine-busulfan (FB) conditioning for allogeneic-stem-cell transplantation (Allo-SCT) to reduce transplant complications while decreasing the risk of disease recurrence has been largely studied.

We conducted this retrospective chart review to compare Busulfan intravenous (B) dose intensity with Fludarabine (FB).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

This study was conducted at the American university of Beirut Medical center, and approved by Institutional review board.

All patients who underwent Allo-SCT for AML between January-2010 and November-2017. All patients received fludarabine 30 mg/m²/day for 5 days. However, in the study the busulfan dose was adjusted according to the disease risk

profile and with respect to the age and comorbidities. Patients received busulfan intravenous at 130 mg/m²/day for either 2, 3, (FB<4) or 4 days (FB4). All patients received thymoglobulin (ATG 2.5 mg/kg/day on day -1 and -2), and cyclosporine 1,5 mg/kg×2/day for graft versus host disease (GVHD) prophylaxis.

The primary outcome of the study was comparing overall survival (OS) and progression free survival (PFS), in patients who received FB4 versus FB <4. Secondary outcomes included transplant related mortality (TRM), incidence of acute and chronic graft versus host disease (aGVHD, cGVHD).

RÉSULTATS

Forty-six patients were included in the study, 18 patients (39 %) received FB4, and 28 (61 %) patients received FB<4. Median age at transplant was 43 years (range 16-65). Forty-three patients (93 %) were transplanted from a matched related donor, and 3 patients (7 %) all in the FB<4 from matched unrelated donor. All patients received peripheral blood stem cells. After a median follow up of 36 months, the 1 year TRM was 11 % in the FB4 group, and 14 % in the FB<4 group ($p=0.7$). The incidence of aGVHD grade II-IV was 22 % in FB4 vs 14 % in FB<4 ($p=0.8$), the incidence of cGVHD was 19 %, with no significant difference between the two groups. We did not observe any significant difference at one year PFS (FB4 : 87 % vs FB<4 : 67 %) and OS (FB4 : 84 % vs FB<4 : 87 %).

DISCUSSION

This risk-adapted combined approach of selecting conditioning intensity minimizes post transplant complications, without affecting patient's survival.

CONCLUSION

This risk-adapted combined approach of selecting conditioning intensity minimizes post transplant complications, without affecting patient's survival. However our findings need to be confirmed in larger studies.

P-20

SAFETY AND EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE AFTER CHECK POINT INHIBITORS TREATMENT IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS: REPORT FROM THE SAMMI GROUP

CASTAGNA Luca^(1,2), MONTES DE OCA Catalina⁽¹⁾, **LEGRAND Faezeh**⁽¹⁾, DULERY Remy⁽³⁾, BOUABDALLAH Reda⁽¹⁾, BRAMANTI Stefania⁽²⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, BRISSOT Eolia⁽³⁾, MALARD Florent⁽³⁾, MARIOTTI Jacopo⁽²⁾, HARBI Samia⁽¹⁾, SARINA Barbara⁽²⁾, FURST Sabine⁽¹⁾,

DE PHILIPPIS Chiara⁽²⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, WEILLER Pierre Jean⁽¹⁾, LEMARIE Claude⁽¹⁾, CALMELS Bories⁽¹⁾, CHABANNON Christian⁽¹⁾, CARLO-STELLA Carmelo⁽²⁾, SANTORO Armando⁽²⁾, MOHTY Mohamad⁽³⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Humanitas Clinical and research Hospital, Rozzano, ITALIE; (3) Hopital S Antoine, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Check point inhibitors (CPI) resulted in high overall response rate (ORR) (73 %) and encouraging survival in Hodgkin lymphoma (HL). Responding patients can receive an allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) but FDA reported an alert on the severe toxicities of allo-SCT after CPI. The aim of this study was to evaluate the toxicity and efficacy of allo-SCT from haploidentical donor in HL patients treated with CPI.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

29 patients in 3 partner institutions were included. 28 received nivolumab and 1 pembrolizumab. The conditioning regimens were nonmyeloablative (75 %) or reduced intensity (25 %). GVHD prophylaxis consisted of post-transplantation cyclophosphamide (PT-Cy), cyclosporine A and MMF. Stem cell source was bone marrow (35 %) and peripheral blood stem cells (65 %). The primary endpoints were progression-free survival (PFS), overall survival (OS), GVHD, no-relapse mortality (NRM).

RÉSULTATS

The median age was 35 years (range: 21-61 years). Patients received a median of 5 systemic treatments (3-9) before CPI. Twenty one patients received autologous stem cell transplantation (75 %). Patients received a median of 14 cycles of CPI (range 4-41). The median time from last dose CPI to haplo was 14 weeks (3-53). The ORR to CPI was 72 %. 8 patients (28 %) received salvage chemotherapy between anti PD1 and haplo-SCT because of progressive disease. The disease status at transplantation was complete remission 71 %, partial remission 25 %, and progressive disease 4 %. The grade 2-4 aGVHD incidence was 46 % (one case of grade 4) at median of 49 days (range 16-173) after haplo-SCT. The incidence of moderate/severe chronic GVHD was 8 %. No patients experienced veno-occlusive disease. Infectious complications were reported in the Table.

	Bacterial	Reactivation	Viral Disease	Fungal
Patients (n=)	8	12	4	3
	Gram + (3) Gram - (5)	CMV, HHV8, EBV, parvovirus	CMV (gastritis, pneumonia, colitis) Bk, cytostitis, viral myocarditis.	Aspergilliosis
Days post HSCT (range)	49 (10-159)		59 (13-153)	110 (17-189)

Table 1.

The 1-y NRM was 14 %; causes of death were: 1 CMV pneumonia, 1 CNS PTLD and 1 hearth failure). Only one patient relapsed after haplo-SCT and she died. With median follow up of 16 months, the 2-year OS and PFS were 77 % and 70 %.

DISCUSSION

Although the alert from the FDA on a presumed higher toxicity of allo-SCT after treatment with CPI, this analysis suggests that, in well-controlled HL, CPI treatment before haplo-SCT does not lead to an increased NRM, acute and chronic GVHD incidences as compared to the literature published in pre-CPI era. Furthermore, the relapse risk was low.

CONCLUSION

CPI before t-cell repete haploidentical translatation is effective and safe. This study did not clarify if the good tolerance was linked to the package haplo donor + PT-Cy or exclusively to PT-Cy.

P-21

PREVALENCE AND IMPACT OF CYTOPENIAS AND TRANSFUSION NEEDS AFTER HLA-HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH MYELODYSPLASIC SYNDROMES

SIMONET Marion⁽²⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, FÜRST Sabine⁽¹⁾, REY Jérôme⁽¹⁾, HARBI Samia⁽¹⁾, CHARBONNIER Aude⁽¹⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, SAILLARD Colombe⁽¹⁾, LEGRAND Faezeh⁽¹⁾, VILLETARD Ferdinand⁽¹⁾, HOSPITAL Anne-Marie⁽¹⁾, BONNET Sarah⁽¹⁾, WEILLER Jean-Pierre^(1,5), MOHTY Bilal⁽¹⁾, CASTAGNA Luca⁽³⁾, CHABANNON Christian^(4,5,6), VEY Norbert^(1,5), BLAISE Didier^(1,5), DEVILLIER Raynier⁽¹⁾

(1) Department of Hematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Department of Hematology, CHU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE; (3) Department of Hematology, Humanitas Cancer Center, Rozzano, ITALIE; (4) Cell Therapy Facility, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE; (5) Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm, U1068, Marseille, F-13009, France, CNRS, UMR7258, Marseille, F-13009, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, F-13009, France, Aix-Marseille University, UM 105, F-13284, Marseille, FRANCE; (6) CIC biothérapies: Inserm CBT-1409, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Allogeneic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is the only curative therapy for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). However, because the high median age at MDS diagnosis, Allo-HSCT is limited by both toxicity and HLA-identical sibling donor availability. The use of a haplo-identical donor (Haplo-SCT) has become an appealing alternative, with low incidence of GVHD using post transplantation cyclophosphamide (PT-Cy). However, cytopenias after Haplo-SCT are a concern their prevalence and impact on outcome remaining unclear so far. We thus reported our experience of

Haplo-SCT with PT-Cy for patients with MDS and specifically assessed the issue of post Haplo-SCT cytopenias.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

We included all consecutive MDS patients who underwent Haplo-SCT with PT-Cy at Paoli Calmettes Institute between 2012 and 2017. Beyond classical clinical end points, we analyzed blood absolute neutrophil (ANC), platelet (Plt) and hemoglobin (Hb) counts at day (D) +30 and D +100, and the impact of ANC, Plt and red blood cell transfusion needs on outcome after Haplo-SCT (landmark analyses on disease free patients). Hazard ratio (HR) for ANC <1G/L and transfusion needs were adjusted in a multivariate Cox model including age, conditioning regimens, HCT-CI, R-IPSS, bone marrow blast count at Haplo-SCT and treatment lines before Haplo-SCT.

RÉSULTATS

50 patients were included with a median age of 66 years (range: 37-75). R-IPSS was low (n=3), intermediate (n=20), high (n=12) or very high (n=15). HCT-CI was ≥ 3 in 34 patients (68%). Disease status at Haplo-SCT (criteria IWG) was complete remission (CR) (n=5), marrow CR (n=38), partial remission (n=1), stable disease (n=4) or failure (n=1). Median bone marrow blast count at Haplo-SCT was 3% (range: 0-14). Patients received either non myeloablative (NMAC, n=20), reduced intensity (RIC, n=25) or myeloablative (MAC, n=5) conditioning regimens. Median follow up was 30 months. 47 and 41 patients were evaluable for D+30 and D+100 landmark analyses, respectively. Median time from Haplo-SCT to ANC > 0.5 G/L and to Plt > 20 G/L was 24 (range: 14-100) and 30 (range: 13-430) days respectively. At D+30, 37/47 (78%) patients had ANC ≥ 1 G/L (31 with and 6 without G-CSF support); 32/47 (68%) and 32/47 (68%) patients still required red cell and platelet transfusions, respectively. At D+100, 36 (87%) had ANC ≥ 1 G/L (11 with and 25 without G-CSF support); 17 (47%) and 17 (41%) patients still required red cell and platelet transfusions, respectively. The cumulative incidence of grade 2-4 and 3-4 acute GVHD at D+100 were 32% and 10%, respectively. At 24 months, cumulative incidence of severe chronic GVHD was 10%. NRM and cumulative incidence of relapse were 30% and 14%, respectively. ANC <1 G/L at D+30 and platelet transfusion needs at D+100 were significantly associated with increased NRM in adjusted analyse (ANC <1 G/L: HR=3.95 $p=0.04$; Plt transfusion: HR=11.45 $p=0.017$). Two-year OS was 57% and was significantly lower in patients with ANC <1 G/L at D+30 (HR=4.22 $p=0.007$), or in patients who still needed Plt (HR=7.73 $p=0.004$) or red cell (HR=4.32 $p=0.038$) transfusion at D+100 (Figure 1).

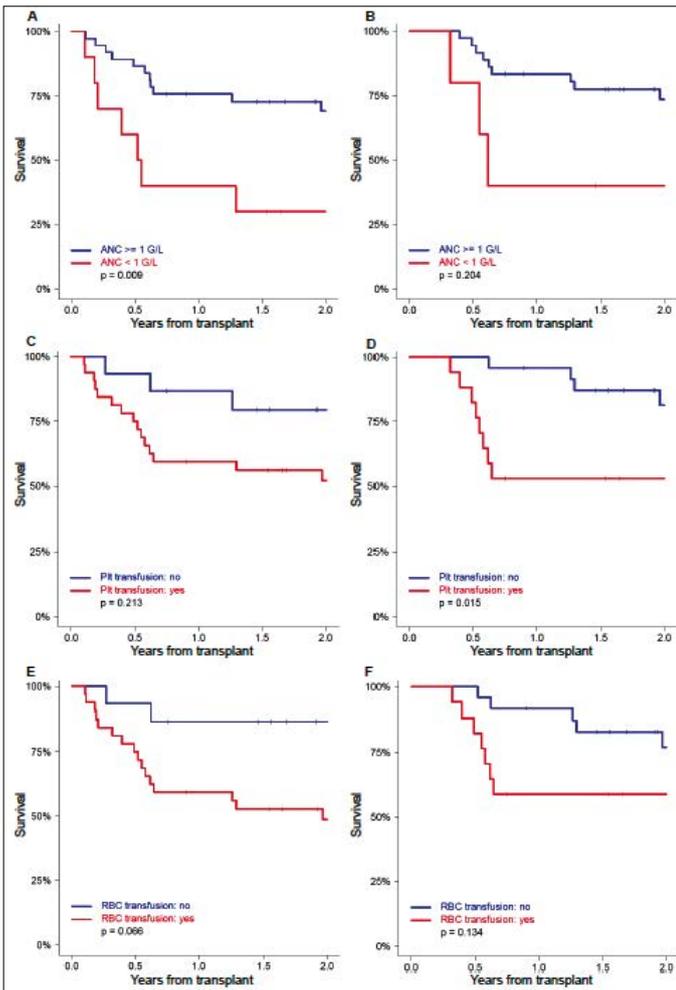


Figure 1.

DISCUSSION

Haplo-SCT with PT-Cy is feasible for patients with MDS, with low incidence of relapse and promising survival.

CONCLUSION

However, cytopenias are frequent and strongly predict dismal outcome, underlining the need of more active strategies for improving hematological reconstitution after Haplo-SCT in this setting.

P-22

INFECTION RESPIRATOIRE À MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

VICAIRE Hugues⁽¹⁾, SALVATOR Hélène⁽²⁾, CARDOT Emilie⁽²⁾, RIVAUD Elisabeth⁽²⁾, TCHERAKIAN Colas⁽²⁾, CHABROL Alexandre⁽²⁾, NGUYEN-QUOCQ Stephanie^(1,5), SOUCHET Laetitia^(1,5), MARCAIS Ambroise^(1,4), SUAREZ Felipe^(1,4), MOHTY Mo-

hamad^(1,3), LONGCHAMPT Elizabeth⁽²⁾, ZEMOURA Leila⁽²⁾, SAGE Edouard⁽²⁾, COUDERC Louis-Jean⁽²⁾, CATHERINOT Emilie⁽²⁾

(1) APHP, Paris, FRANCE; (2) Hôpital Foch, Suresnes, FRANCE; (3) Hôpital Saint-Antoine, Paris, FRANCE; (4) Hôpital Necker, Paris, FRANCE; (5) Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les infections respiratoires à mycobactéries non tuberculeuse (MNT) sont favorisées par l'immunodépression générale et/ou une maladie pulmonaire sous-jacente. Leur incidence chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est plus importante que dans la population générale. Nous rapportons l'expérience du Service de Pneumologie de l'hôpital Foch dans cette population.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude rétrospective monocentrique, des dossiers cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques des malades pris en charge pour ces infections entre 2003 et 2017 parmi les 350 patients allogreffés de CSH hospitalisés dans le Service. Le diagnostic d'infection à MNT était posé selon les critères IDSA/ATS 2007. Les prélèvements respiratoires étaient systématiquement mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen.

RÉSULTATS

14 patients : 6 complexe *M. intracellulare/avium*, 1 *M. abscessus*, 1 *M. kansasii*, 1 *M. xenopi* et 5 mycobactéries non identifiées.

Délai de survenue après la greffe : première année dans 6 cas (43%), après deux ans chez 8 patients (57%). 13/14 patients étaient en rémission de leur maladie hématologique, 1 en rechute recevait une chimiothérapie.

11 patients (79%) avaient une GVH chronique (dont 7 GVH pulmonaires). 9 patients recevaient des immunosuppresseurs : corticoïdes n=9, neoral n=3, mycophenolate mofetil n=4, ruxolitinib n=4, tacrolimus n=2; 5 patients étaient traités par azithromycine pour une bronchiolite.

7 patients (50%) n'avaient aucun symptôme ou des symptômes respiratoires chroniques; 4 présentaient de la fièvre et 5 de la toux, aucune hémoptysie. Quatre patients étaient sous oxygène pour insuffisance respiratoire aiguë.

Au moment du diagnostic, 6/11 patients présentaient des anomalies sévères de la fonction respiratoire : 4 un trouble ventilatoire obstructif (VEMS <50%) et 2 un trouble ventilatoire restrictif (Capacité vitale <40%).

Les anomalies radiologiques les plus fréquentes étaient : nodules pulmonaires uniques ou multiples n=6, micronodules bronchiolaires n=4, opacités en verre dépoli n=4, épanchement pleural n=1.

11/14 patients avaient des anomalies radiologiques pulmonaires préexistantes à l'infection (6 bronchectasies, 5 pneumopathies interstitielles, 1 emphysème).

Le diagnostic a été posé par un examen mycobactériologique des crachats dans 6/14 cas (43%), a nécessité la réalisation d'une fibroscopie bronchique dans 10 cas et une biopsie dans 5 cas (2 biopsies pulmonaires chirurgicales, 2 biopsies sous scanner et une biopsie pleurale).

Le traitement antimycobactérie a été poursuivi en moyenne pendant 10±7 mois.

4 patients sont décédés, dans les 123 jours en médiane après le diagnostic (3 rechutes hématologique, 1 pneumopathie infectieuse). Deux patients ont eu une transplantation pulmonaire; pour l'un des deux le traitement anti mycobactérie était encore en cours.

CONCLUSION

Les infections respiratoires à mycobactéries survenant chez des patients allogreffés de CSH sont fréquemment asymptomatiques. Les cliniciens devraient y penser même à distance de la greffe, surtout dans un contexte d'immunosuppression pour GVH et d'atteinte respiratoire chronique. L'examen microbiologique des crachats est souvent rentable pour le diagnostic et doit être répété en cas de modification respiratoire clinique ou radiologique.

P-24

ÉVALUATION D'UN CONDITIONNEMENT SÉQUENTIEL AVEC MELPHALAN AVANT ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES HLA-COMPATIBLES OU HAPLOIDENTIQUES DANS LES HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES DE HAUT RISQUE

JONDREVILLE Ludovic⁽¹⁾, NGUYEN-QUOC Stéphanie⁽¹⁾, SOUCHET Laetitia⁽¹⁾

(1) CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Face au challenge thérapeutique que constituent les hémopathies myéloïdes de haut risque, l'approche curative communément privilégiée reste l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement dit « séquentiel », lorsque le patient est éligible. Les résultats de ce type d'approche restent cependant perfectibles, et rares sont les séries rapportant des stratégies séquentielles adaptées aux greffons HLA-haploidentiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons évalué dans cette indication un nouveau schéma séquentiel comprenant une phase de cytoréduction par fludarabine (30 mg/m²/j), amsacrine (100 mg/m²/j), aracytine (2000 mg/m²/j) pendant 4 jours (de J-13 à J-10), suivie d'un conditionnement associant melphalan (140 mg/m² à J-6) et busulfan (3.2 mg/kg/j de J-4 à J-3). La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) était assurée par l'utilisation combinée de sérum anti-lymphocytaire, de ciclosporine A et d'acide

mycophénolique, avec du cyclophosphamide à J3 et J4 pour les receveurs de greffon HLA-haploidentique. La procédure était complétée par une prophylaxie de la rechute associant des cycles mensuels de 5-azacytidine à faible dose, et des injections de lymphocytes du donneur (DLI) en l'absence de GvH.

RÉSULTATS

Dix-huit patients de 60 ans d'âge médian, atteints d'hémopathie myéloïde de haut risque (14 leucémies aiguës myéloïdes et 4 syndromes myélodysplasiques), avec une blastose médullaire médiane de 10% (1-61), ont été inclus entre mai 2016 et mai 2018. Les greffons, tous recueillis sur sang périphérique, étaient HLA-génoidentiques pour 2 patients, HLA-phénoïdentiques pour 6 patients et HLA-haploïdentiques pour 10 patients.

Le suivi médian était de 12,8 mois. À la date de point, 11 patients étaient toujours en vie et sans rechute. À un an, les survies globales et sans rechute étaient respectivement de 65% (IC95% 38-83) et 60% (IC95% 34-79) (Figure 1), sans différence significative selon la compatibilité HLA du greffon. Quatre patients sont décédés sans rechute, de complications principalement infectieuses ou hémorragiques. Trois autres patients (17%) ont rechuté, dont 2 sont décédés. Dix patients (56%) ont contracté une GvH aiguë de grade ≥II.

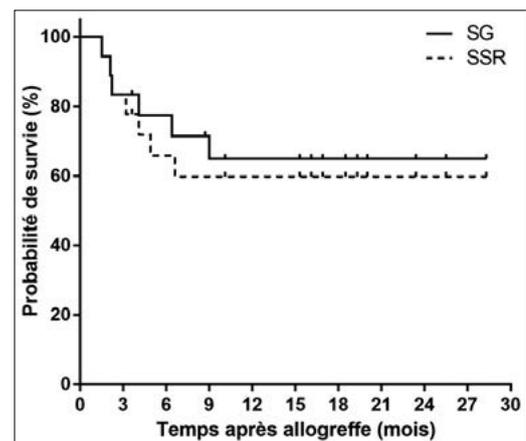


Figure 1.

Sept patients ont été éligibles pour un traitement complémentaire par 5-azacytidine. Cinq de ces patients ont également reçu des injections prophylactiques de lymphocytes du donneur. Aucun de ces patients n'a rechuté.

DISCUSSION

Bien que préliminaires, nos résultats concernant les survies globale et sans rechute semblent soutenir la comparaison avec données publiées portant sur cette population spécifique au pronostic sombre. Malgré une reconstitution hématopoïétique retardée dans le groupe HLA-haploïdentique comparativement au groupe HLA-compatible (Figure 2), nous n'avons pas observé de différence significative à ce jour en matière d'incidence cumulée de rechute ou de GvH aiguë, ni de survie globale ou sans rechute entre ces deux groupes. De plus, l'absence de rechute constatée chez les

patients ayant reçu de la 5-azacytidine±DLI apporte des arguments supplémentaires encourageants pour leur emploi dans ce contexte.

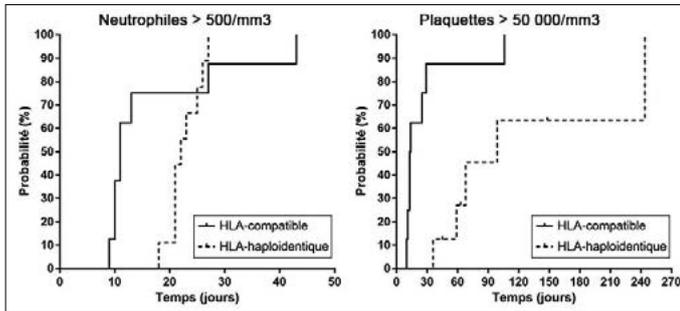


Figure 2. Reconstitution hématopoïétique des polynucléaires neutrophiles (gauche) et plaquettes (droite)

CONCLUSION

Ces données démontrent la faisabilité de notre schéma séquentiel dans la prise en charge thérapeutique des hémopathies myéloïdes de haut risque, ainsi que son adéquation avec l'utilisation de greffons HLA-haploidentiques actuellement en plein essor.

RÉSUMÉS DES POSTERS

ALLOGREFFE CLINIQUE PÉDIATRIE

P-26

LA DIGITALE PCR : NOUVELLE TECHNOLOGIE DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DU CHIMÉRISME APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

PEDINI Pascal^(1,2), NOURA Kouba⁽¹⁾, RIQUIER Matthieu⁽¹⁾, SIMON Sophie⁽¹⁾, BASIRE Agnes⁽¹⁾, FINA Frederic^(3,4), GALAMBRUN Claire⁽⁵⁾, PICARD Christophe^(1,2)

(1) *Etablissement français du sang PACA Corse, Marseille, FRANCE;*
 (2) *Aix Marseille Univ, CNRS, EFS, ADES, « Biologie des Groupes Sanguins », Marseille, FRANCE;*
 (3) *APHM, Hôpital de la Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Marseille, FRANCE;*
 (4) *APHM, Unité Développement Technique, Marseille, FRANCE;*
 (5) *Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfant de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, FRANCE*

INTRODUCTION/OBJECTIF

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (CSH) représente un traitement curatif établi pour divers troubles hématologiques malins et non malins. La quantification du chimérisme donneur chez le receveur est importante dans la phase de prise de greffe mais aussi dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle. Aujourd'hui, il existe deux techniques complémentaires permettant la quantification du chimérisme donneur/receveur, l'une basée sur l'analyse de taille des microsatellites (STR) par séquenceur et l'autre par la quantification de marqueurs polymorphiques par PCR quantitative en temps réel (qPCR). Cependant, leur utilisation est principalement limitée par leur gamme d'analyse (STR: 80%-30%, qPCR: 30%-0,1%) qui varie en fonction du type de greffe. La droplet digital PCR (ddPCR) pourrait constituer une alternative. Le principe de la ddPCR est basé sur la division de l'ensemble du mélange de PCR en des dizaines de milliers de « microréacteurs ». Les microréactions individuelles positives et négatives peuvent être comptées. L'utilisation des statistiques de Poisson permet de quantifier les nombres cibles absolus présents dans un échantillon.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette technique a été développée au sein du laboratoire HLA de l'EFSP PACC pour quantifier le chimérisme après allogreffe

de CSH, à la fois à partir de réactifs « maison » et de réactifs commerciaux (IMEGEN®). Trois types de marqueurs (chromosome Y, marqueur hétérozygote et homozygotes) ont été étudiés en utilisant le lecteur de gouttelettes QX200 (BioRad®).

RÉSULTATS

Des dilutions d'ADNs informatifs de couples donneur/receveur ont mis en évidence que la fiabilité des résultats s'étendait dans une gamme allant de 80 % à 0,03 % quels que soient les marqueurs. La méthode est répétable et reproductible avec des CV <20 % pour les deux pourcentages limites. De manière intéressante, les résultats de chimérisme chez les patients étaient comparables entre les trois techniques (ddPCR vs STR entre 80 % et 30 % et ddPCR vs RQ-PCR entre 30 % et 0,1 %). Les résultats étaient identiques quels que soient les réactifs utilisés.

DISCUSSION

Comme publiées par d'autres auteurs¹⁻³, la fiabilité et la robustesse de la quantification du chimérisme par ddPCR sont confirmées. Par l'étendue de sa gamme d'analyse, cette technologie peut remplacer les deux techniques existantes.

CONCLUSION

Au total, en plus d'être économique, la méthode est facile à mettre en place et à pratiquer au sein d'un laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- George, D., Czech, J., John, B., Yu, M. & Jennings, L. J. Detection and quantification of chimerism by droplet digital PCR. *Chimerism*. 4, 102-108 (2013).
- Stahl, T. et al. Digital PCR Panel for Sensitive Hematopoietic Chimerism Quantification after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Int J Mol Sci*. 17 (2016).
- Waterhouse, M. et al. Early mixed hematopoietic chimerism detection by digital droplet PCR in patients undergoing gender-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 55, 1115-1121 (2017).

P-27

BETTER OUTCOME IN CHILDREN COMPARED TO AYAS AND YOUNG ADULTS AFTER ALLOGENEIC HSCT FOR AML : A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY FROM THE SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE GREFFE DE MOËLLE ET DE THÉRAPIE CELLULAIRE (SFGM-TC)

DETRAIT Marie⁽¹⁾, **POCHON Cécile**⁽¹⁸⁾, DALLE Jean-Hughes⁽²⁾, MICHEL Gérard⁽³⁾, MICHALLET Mauricette⁽⁴⁾, BERTRAND Yves⁽⁵⁾, BLAISE Didier⁽⁶⁾, YAKOUB-AGHA Ibrahim⁽⁷⁾, BAY Jacques-Olivier⁽⁸⁾, MOHTY Mohammad⁽⁹⁾, MILPIED Noel⁽¹⁰⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹²⁾, CHALANDON Yves⁽¹³⁾, BEGUIN Yves⁽¹⁴⁾, NGOC NGUYEN Stéphanie⁽¹⁵⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽¹⁶⁾, ALBUISSON Eliane⁽¹⁷⁾, RUBIO Marie Thérèse⁽¹⁾

(1) Service d'Hématologie, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Lès Nancy, FRANCE; (2) Hôpital Robert Debré, Paris, FRANCE; (3) Hôpital La Timone, Marseille, FRANCE; (4) Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, FRANCE; (5) IHOPe, Lyon, FRANCE; (6) Insitut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (7) Hôpital Claude Hurriez, Lille, FRANCE; (8) Centre Hospitalier de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE; (9) Hôpital Saint Antoine, Paris, FRANCE; (10) Hôpital Haut Leveque, Bordeaux, FRANCE; (11) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE; (12) CHU Beirut, Beirut, LIBAN; (13) CHU de Genève, Genève, SUISSE; (14) CHU de Liège, Liège, BELGIQUE; (15) LA Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE; (16) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (17) CHU de Nancy Service de Biostatistiques, Nancy, FRANCE; (18) CHRU de Nancy Hôpital d'enfants, Nancy, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

The two first authors contributed equally.

There is currently little data on the outcome of AML in adolescents and young adults (AyAs) after allogeneic HSCT. In this retrospective study from the SFGM-TC registry, we analyzed the outcome of AML patients classified in 3 groups according to the age at transplantation: children (<15 years), AyAs (15-25 years) and adults (26-40 years) in the goal to determine factors influencing survival and NRM differences.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

This study included 2240 patients from 43 centers among France, Belgium, Switzerland, Lebanon and Algeria, of whom 481 children (21.5%), 545 AyAs (24.3%) and 1214 adults (54.2%). All patients received a first allogeneic HSCT for AML between 2005 and 2015. Five-years OS, NRM, GRFS and EFS and cumulative incidence of relapse were compared between the three groups of patients.

RÉSULTATS

The median follow-up of the study was 7 years (range, 4-9.6). According to the 2016 WHO classification, children had the highest rate (31.8%) of adverse risk disease, followed by AyAs (25.2%) and adults (21.3%) ($p=0.0001$). Donors were matched

siblings in 36.4% of children, 36.7% of AyAs and 40.3% of adults, and matched unrelated in 29.1%, 33.4% and 35.7% respectively. Children had more mismatched unrelated donors (31.6%), compared to AyAs (25.3%), and adults (19.5%) ($p=0.0001$). Stem cell source was different between the 3 groups ($p=0.0001$): bone marrow (BM) was the main source for children (60.9% of grafts) followed by cord blood (CB) (28.9%), whereas peripheral blood stem cells (PBSC) was the main source for adults (60%), followed by BM (29.7%) and CB (10.2%). AyAs were transplanted with BM in 44.4% of cases, PBSC in 40.4% or CB in 15.2%. The intensity of the conditioning was myeloablative (MAC) in 93% of children, 79% of AyAs and 77.7% of adults, while a reduced-intensity regimen was used in 4% of children, 12.3% of AyAs and 14.1% of adults ($p=0.0001$). The 5y-overall survival (OS) was higher in children (64%), compared to AyAs (54%) and adults (52%) ($p=0.001$) (figure). One-year cumulative incidence (CI) of relapse was comparable in the 3 groups: 27% for children, 33% for AyAs and 28% for adults ($p=0.19$) (figure). The 5y-CI of EFS and the 5y-CI of NRM were better for children (56%) compared to AyAs (49%) and adults (47%) ($p=0.017$) respectively and 11%, 18% and 27% for NRM in each group respectively ($p=0.0001$). Regarding causes of deaths, GvHD related mortality was significantly higher in AyAs and adults with 3.1%, 5.1% and 7.7% in each group respectively. There was no difference in the CI of grade II-IV acute GvHD at day +100 between the 3 groups: 37.7%, 35.8% and 35% respectively ($p=0.58$) while the one-year CI of chronic GvHD was higher in adults (37%) and AyAs (31%) compared to children (17%) ($p=0.0001$) (Figure). AyAs had a significantly lower 5y-OS and 5y-EFS than children and AyAs had a greater risk of NRM than children in this study. Moreover the GRFS is significantly better in children with 5y-survival 26% for children, 18% for AyAs and 17% for adults ($p=0.011$).

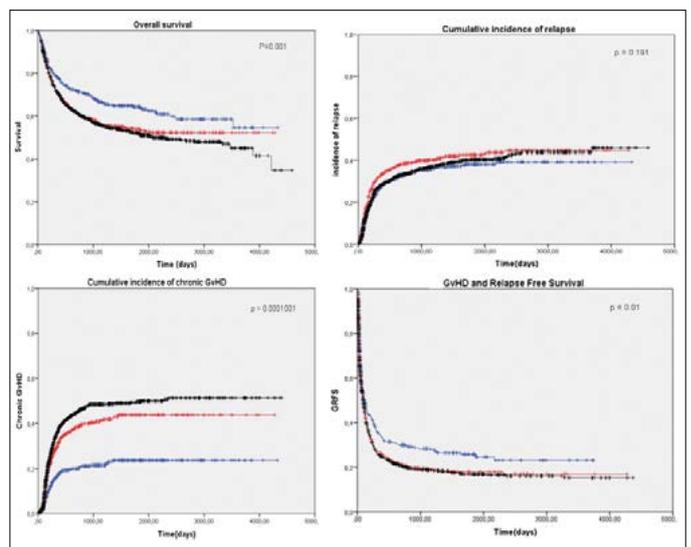


Figure 1.

DISCUSSION

In univariate and multivariate analysis, independent factors associated with OS were age, TBI, cytogenetics and status of disease, HLA matching and donor age.

CONCLUSION

AyAs patients seem to have greater risk of NRM and cGvHD after HSCT than children. This study suggests that AyAs should be treated more like children and that donor age and HLA compatibility should be considered in the treatment strategy.

P-28

ANALYSE COMPARATIVE DE LA TOXICITÉ DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES EN TRAITEMENT DE LA DRÉPANOCYTOSE ENTRE LES ENFANTS ÂGÉS DE MOINS DE 13 ANS ET LES ADOLESCENTS DE 13 À 18 ANS

DELAFOY Manon⁽¹⁾, **DALLE Jean-Hugues**⁽¹⁾, NEVEN Bénédicte⁽²⁾, CHEVRET Sylvie⁽³⁾, GRAIN Audrey⁽¹⁾

(1) CHU Robert Debré, Paris, FRANCE; (2) CHU Necker Enfants Malades, Paris, FRANCE; (3) CHU Saint Louis, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour la seule thérapeutique curative dans la drépanocytose. En raison du risque de toxicité aiguë et à long terme lié à cette procédure, son indication est actuellement restreinte aux patients ayant un donneur géno-identique, dont la symptomatologie est sévère. Dans les séries antérieures, un âge plus élevé à la greffe apparaît comme un facteur de risque de toxicité récurrent. Cette étude rétrospective, bi-centrique, compare l'incidence de la toxicité aiguë grave de l'allogreffe de CSH chez les patients drépanocytaires âgés de moins de 13 ans versus ceux de 13 à 18 ans, et vise à en déterminer les facteurs de risque.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Tous les patients atteints d'une drépanocytose homozygote S/S, ayant reçu, à ce titre, une allogreffe de CSH avant l'âge de 18 ans, dans les CHU Robert Debré et Necker Enfants Malade (APHP) entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2017 ont été inclus. La toxicité aiguë grave était comparée entre les

deux groupes d'âge à la greffe. Elle était définie par la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) de grade III-IV, d'une toxicité d'organes de grade III-IV (CTCAE), ou d'une infection documentée nécessitant un traitement systémique.

RÉSULTATS

73 patients ont été inclus dont 59 âgés de moins de 13 ans et 14 de 13 à 18 ans. Ces derniers présentaient plus fréquemment, au moins un épisode de syndrome thoracique aigu (71.4% vs 28.8%, $p=0.005$) ou une infection bactérienne (78.6% vs 33.9%, $p=0.005$) avant la greffe. L'allogreffe était toujours réalisée en situation géno-identique, avec des CSH issues de moelle osseuse ou d'unité de sang placentaire, après un conditionnement de type busulfan-cyclophosphamide-sérum anti-lymphocytaire. La prophylaxie de la GvH était similaire pour tous les patients, associant ciclosporine-A et/ou méthotrexate court. La survie globale était de 100%, et aucun rejet primaire ou secondaire n'a été observé au cours du suivi médian de 29.6 mois (3-152). L'incidence cumulative à 60 jours de la GvH aiguë de grade III-IV était similaire entre les deux groupes (13.6% vs 7.1%, $p=NS$), et aucun facteur de risque de survenue n'a été mis en évidence. Les patients âgés de 13 à 18 ans ont été plus fréquemment traités pour une infection à BK virus (42.9% vs 6.8%, $p=0.002$) ou pour une infection bactérienne (64.3% vs 32.2%, $p=0.035$) en comparaison aux patients plus jeunes. De même, une toxicité aiguë cutanée autre que la GvH a été plus souvent observée dans le groupe 13-18 ans (21.4% vs 0%, $p=0.006$). En analyse univariée, les patients ayant développé une infection ($p=0.016$) ou une toxicité aiguë d'organes de grade III-IV toute localisation confondue ($p=0.027$) étaient significativement plus âgés à la greffe. Enfin, 2 patients ont été suivis pour une forme extensive de GvH chronique.

DISCUSSION

Cette étude confirme les excellents résultats de l'allogreffe de CSH dans la drépanocytose. Un âge à la greffe plus élevé semble être associé à une augmentation de la toxicité aiguë grave. Ce résultat vient conforter les dernières études quant à l'intérêt de réaliser la procédure d'allogreffe le plus tôt possible sans qu'il soit possible, à partir de notre travail, d'en préciser le « meilleur » âge.

CONCLUSION

De futures analyses prospectives seront nécessaires, afin de définir la place des différentes options thérapeutiques, tenter de diminuer la toxicité liée au traitement, ou proposer une alternative aux patients sans donneur géno-identique.

RÉSUMÉS DES POSTERS

AUTOGREFFE

P-29

EFFICACITÉ DE LA CRYOTHÉRAPIE ET DE L'ÉCONAZOLE PER OS DANS LA PRÉVENTION DE LA MUCITE AU COURS DES INTENSIFICATIONS PAR LE MELPHALAN HAUTE DOSE SUIVI D'UNE AUTOGREFFE DE CSP AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE

BEKADJA Mohamed Amine⁽¹⁾, **MANSOUR Belkacem**⁽¹⁾, OULDJERIOUAT Hafida⁽¹⁾, AMANI Kamila⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, YAFOUR Nabil⁽¹⁾, BOUCHAMA Samira⁽¹⁾, CHAREF Leila⁽¹⁾, ENTASOLTAN Badra⁽¹⁾, MAZARI Mohamed El Amine⁽¹⁾, SERRADJ Faiza⁽¹⁾, BOUHASS Rachid Amar⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾

(1) Etablissement Hospitalier Universitaire 1^{er} Novembre, Oran, ALGÉRIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La mucite est une complication fréquente au cours des intensifications utilisant le melphalan haute dose. Sa prévention a suscité de nombreux travaux ayant trait soit à la cryothérapie, soit à l'utilisation de laser au niveau de la cavité buccale. L'éconazole est un antifongique à large spectre, permettant d'éviter la destruction par effet inflammatoire (érosion, ulcération) de l'épithélium oropharyngé et donc d'empêcher l'installation de la mucite. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'utilisation de l'éconazole per os dans la prévention de la mucite au cours des autogreffes pour MM.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De mai 2009 à avril 2018, 296 patients ont subi une autogreffe pour MM avec du melphalan à haute dose. 3 types de prévention utilisés. Le 1^{er} type: période mai 2009-octobre 2014, fluconazole per os à raison de 50 mg/jour per os de J0 jusqu'à la sortie d'aplasie. Le 2^e type: période novembre 2014-mai 2017, fluconazole associé à la cryothérapie sous forme de glaçons à sucer 10 mn avant la perfusion de melphalan, durant la perfusion, et 10 mn après la fin de la perfusion. Le 3^e type, période mai 2017 à avril 2018, cryothérapie associée à l'éconazole per os, 150 mg/jour, à partir de J0 jusqu'à la sortie d'aplasie. L'évaluation de la mucite a porté sur le score de gradation de l'OMS et la comparaison de l'incidence de la mucite entre les trois groupes a été réalisée à l'aide du test du Khi2.

RÉSULTATS

159 patients ont reçu du fluconazole (GA), 83 ont reçu en plus une cryothérapie (GB) et 54 ont reçu une cryothérapie associée à l'éconazole (GC). Tous stades confondus, la mucite est plus fréquente dans le GA versus GB versus GC, 94 % vs 74 % vs 56 % respectivement ($p=0.00001$ entre A et B, $p<0.000001$ entre A et C).

La mucite de grade 1 est plus fréquente dans le GA vs GC (23 % vs 39 %, $p=0.02$), celle de grade 2 est plus fréquente dans le GA que GC (40 % vs 15 %, $P=0.001$). La mucite de grade 3 est plus fréquente dans le GA vs GB vs GC, 26 % vs 13 % vs 2 %, respectivement ($p=0.02$ - $p=0.02$) et entre A et C, 26 % vs 2 %, ($p=0.0001$). De même, la fréquence de la mucite de grade 4 est plus élevée dans le GA vs GB vs GC où elle est absente (4 % vs 0 % vs 0 %).

DISCUSSION

Efficacité d'un traitement antifongique local, de type econazol, permet une diminution significative de la fréquence de la mucite ($p=0.00001$) et de sa sévérité (grade 3-4).

CONCLUSION

L'éconazole semble être efficace dans la prévention de la mucite au cours des autogreffes dans le MM.

P-30

IMPACT DU TYPE DE CENTRE (AUTO SEULEMENT VS AUTO & ALLO), DU VOLUME D'ACTIVITÉ ET D'UN SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ SUR LES RÉSULTATS DES AUTOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ L'ADULTE : UNE ÉTUDE DU REGISTRE BELGE DES GREFFES

BEGUIN Yves^(1,16,20,21), ANTOINE-POIREL Hélène⁽²⁾, VANSPA-UWEN Marijke⁽²⁾, GRAUX Carlos⁽⁷⁾, MACQ Gilles⁽²⁾, DE GEYNDT Anke⁽²⁾, MAERTENS Johan⁽³⁾, WILLEMS Evelyne⁽¹⁾, SELLES-LAG Dominik⁽⁴⁾, POIRÉ Xavier⁽⁵⁾, THEUNISSEN Koen⁽⁶⁾, KERRE Tessa^(8,21), ZACHÉE Pierre^(9,20), MEULEMAN Nathalie⁽¹⁰⁾, DE BECKER Ann⁽¹¹⁾, VERLINDEN Anke⁽¹²⁾, VAN OBBERGH Flo-

rence⁽¹³⁾, SCHUERMANS Christine⁽¹⁴⁾, DE WILDE Virginie⁽¹⁵⁾, JASPERS Aurélie⁽¹⁶⁾, PRANGER Delphine⁽¹⁷⁾, DEEREN Dries⁽¹⁸⁾, VAN RIET Ivan^(11,19), VAES Evelien⁽²⁾

(1) CHU de Liège, Liège, BELGIQUE; (2) Belgian Cancer Registry, Bruxelles, BELGIQUE; (3) UZ Gasthuisberg Leuven, Leuven, BELGIQUE; (4) AZ Sint-Jan Brugge-Oostende, Brugge, BELGIQUE; (5) UCL Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE; (6) Jessa Ziekenhuis, Hasselt, BELGIQUE; (7) CHU UCL Namur (Godinne site), Yvoir, BELGIQUE; (8) UZ Gent, Gent, BELGIQUE; (9) ZNA Antwerpen, Anvers, BELGIQUE; (10) Institut Jules Bordet, Bruxelles, BELGIQUE; (11) UZ Brussel, Bruxelles, BELGIQUE; (12) Antwerp University Hospital, Edegem, BELGIQUE; (13) Hôpital de Jolimont, La Louvière, BELGIQUE; (14) GZA Hospitals-Sint-Augustinus, Wilrijk, BELGIQUE; (15) Erasmus Brussel, Bruxelles, BELGIQUE; (16) CHR Citadelle, Liège, BELGIQUE; (17) GHDC Charleroi, Charleroi, BELGIQUE; (18) AZ Delta, Roeselare, BELGIQUE; (19) Chair of the Belgian Hematological Society - JACIE Committee, Bruxelles, BELGIQUE; (20) Co-chair of the Belgian Transplant Registry, Bruxelles, BELGIQUE; (21) Chair of the Belgian Hematological Society – Transplant Committee (YB: chair from the beginning till 31/12/2017; TK: chair from 01/01/2018), Bruxelles, BELGIQUE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Alors que l'impact du programme de gestion de la qualité JACIE a bien été mis en évidence pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques en Europe, celui sur les greffes autologues reste à démontrer. Notre étude pour objectif de mettre en place un système d'évaluation de la performance des centres de transplantation en Belgique par le Registre Belge des Transplantations.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons évalué les survies ajustées à 1 an et à 3 ans des 2697 greffes de CSH autologues réalisées chez des patients âgés de plus de 15 ans par les 17 centres de transplantation belges entre 2007 et 2013 à l'aide d'un modèle de régression linéaire généralisée. Nous avons investigué l'impact de 3 indicateurs liés aux centres sur la performance en Belgique (temps entre l'obtention de l'accréditation JACIE par le centre concerné et chaque greffe, le volume d'activité du centre et le type de transplantations réalisées par le centre: seulement autologues vs autologues et allogéniques).

RÉSULTATS

La performance entre les différents centres de transplantation belges est relativement homogène avant même l'obtention de l'accréditation JACIE par tous les centres. Certains centres sont cependant significativement sur- ou sous-performants. Les 3 indicateurs liés aux centres jouent un rôle significatif sur la survie à 1 an, et seuls le volume d'activité et le type de greffe de CSH sont significatifs sur la survie à 3 ans dans les analyses univariées. Ces 2 indicateurs restent significatifs dans le modèle multivarié pour la survie à 1 an et uniquement le type de greffe (seulement autologue vs autologue et allogénique) pour la survie à 3 ans.

DISCUSSION

L'absence de mise en évidence de l'impact de l'accréditation JACIE peut être expliqué par le fait que les 3 indicateurs

liés aux centres sont fortement corrélés et par le fait que la variable type de greffe (autologue vs autologue et allogénique) regroupe en fait une multitude de facteurs complexes sous-jacents, dont l'impact de l'accréditation.

CONCLUSION

Pour la première fois, notre étude réalisée au niveau national suggère qu'une expérience des centres de transplantations autologues étendue aux greffes de CSH allogéniques peut être utilisée comme un indicateur de qualité pour la performance des autogreffes.

P-31

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES POUR LE TRAITEMENT DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE (SSC): RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE NON-INTERVENTIONNELLE NISSC I (ADWP-EBMT)

FARGE Dominique^(1,2), HENES Joerg⁽³⁾, OLIVEIRA Maria Carolina⁽⁴⁾, LABOPIN Myriam^(5,6,7,8), BADOGLIO Manuela^(5,7), SCHERER Hans Ulrich⁽⁹⁾, DEL PAPA Nicoletta⁽¹⁰⁾, DAIKELER Thomas⁽¹¹⁾, SCHMALZING Marc⁽¹²⁾, SCHROERS Roland⁽¹³⁾, MARTIN Thierry⁽¹⁴⁾, PUGNET Grégory⁽¹⁵⁾, LANSIAUX Pauline^(1,2), SIMOES Belinda⁽⁴⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis^(16,17), LIOURE Bruno⁽¹⁸⁾, BAY Jacques Olivier⁽¹⁹⁾, SNOWDEN John A⁽²⁰⁾, ROVIRA Montserrat⁽²¹⁾, HUYNH Anne⁽²²⁾, ONIDA Francesco⁽²³⁾, KANZ Lothar⁽²⁴⁾, MARJANOVIC Zora⁽⁸⁾

(1) APHP, Hôpital Saint-Louis, Unité Clinique de Médecine Interne, Maladies Auto-Immunes et Pathologie Vasculaire, UF 04, CRMR Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares d'Ile-de-France, Filière 'FAI2R', Paris, FRANCE; (2) EA3518, Institut Universitaire d'Hématologie (IUH), Université Paris Denis Diderot, Paris, FRANCE; (3) University of Tuebingen, Department of Internal Medicine II, Tuebingen, ALLEMAGNE; (4) Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, BRÉSIL; (5) EBMT Paris Study Office, Paris, FRANCE; (6) Université Pierre et Marie Curie, Paris, FRANCE; (7) INSERM UMR 938, Paris, FRANCE; (8) Département d'Hématologie, Hôpital Saint Antoine, Paris, FRANCE; (9) Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, PAYS-BAS; (10) Scleroderma Clinic, Osp. G. Pini, Department of Rheumatology, Milan, ITALIE; (11) University and University Hospital of Basel, Department of Rheumatology, Basel, SUISSE; (12) University of Wuerzburg, Centre of Internal Medicine, Wuerzburg, ALLEMAGNE; (13) Universitäts Klinik of Bochum, Med. Klinik, Bochum, ALLEMAGNE; (14) Hôpital Civil, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Strasbourg, FRANCE; (15) CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Service de Médecine Interne, Toulouse, FRANCE; (16) APHP, Hôpital Saint-Louis, Service d'Hématologie, Paris, FRANCE; (17) Université Paris 7, Denis Diderot, Paris, FRANCE; (18) Strasbourg University Hospital, Department of Hemato-

logy, Strasbourg, FRANCE; (19) CHU de Clermont Ferrand, Department of Hematology, Clermont Ferrand, FRANCE; (20) Sheffield Teaching Hospitals, NHS Foundation Trust, Department of Haematology, Sheffield, ROYAUME-UNI; (21) Hospital Clínic of Barcelona, Department of Haematology, Barcelona, ESPAGNE; (22) IUCT Oncopole, Department of Haematology, Toulouse, FRANCE; (23) Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Department of Oncology and Hemato-Oncology, Milan, ITALIE; (24) Centre for Interdisciplinary Clinical Immunology, Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases, University Hospital Tuebingen, Department of Internal Medicine II (Oncology, Haematology, Immunology, Rheumatology, Pulmonology), Tuebingen, ALLEMAGNE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La sclérodémie systémique (SSc) avec atteinte viscérale est associée à une mortalité entre 10-30% à 3 ans. L'efficacité de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (aHSCT) pour SSc est démontrée par 3 essais randomisés (ASSIST, ASTIS et SCOT) avec une mortalité liée à la procédure (TRM) entre 6-10%.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude prospective, multicentrique, non interventionnelle (NCT02516124), analysant toutes les aHSCT pour SSc consécutives de 2013 à 2015 selon le protocole local (soins courants) des centres EBMT participants. Critères de sélection: a) Inclusion: âge 18-65 ans, SSc avec atteinte viscérale (cutanée, cardiaque pulmonaire ou rénale) b) Exclusion selon les recommandations de l'EBMT¹.

Critères d'évaluation: a) principal: survie sans progression (PFS) b) secondaires: réponse au traitement (RESP): régression de la fibrose cutanée (chute du score de Rodnan Modifié (mRSS) >25%) et/ou pulmonaire (amélioration de la capacité vitale forcée (CVF) ou de la capacité de diffusion du CO (DLCO) ≥10%); progression de la SSc (décès, augmentation du mRSS >25% et/ou progression pulmonaire, cardiaque ou rénale); toxicité liée au traitement selon les critères OMS (CTC-AE).

RÉSULTATS

Médiane (min-max): 80 patients (70% femmes), 43 ans (20-62) avec SSc depuis 24 mois (5-104), avec à l'inclusion: mRSS 24 (2-49), DLCO 59% (34-120), CVF 72% (43-132), IRM anormale (n=11/59). Après la mobilisation par cyclophosphamide (CYC, 2g/m² (n=46); 4 g/m² (n=24)) et G-CSF (n=80), sélection CD34+ (n=35/80), suivie du conditionnement par CYC (200mg/kg (n=76) ou 100mg/kg+Thiotepa (n=4)) avec sérum anti-thymocytaire (n=80) et GCSF(n=34/80), l'aplasie a duré 12 jours (8-24) avec (n=35/80) ou sans GCSF. Après un suivi de 24 mois (6-60), la PFS à 2 ans est 67.4% (CI:56.8-78), la TRM à 100 jours de 6,2% (CI:2.3-13), la survie globale à 2 ans 90% (CI:83.4-96.6) avec RESP 88.7% (CI: 79-94.1). L'amélioration du mRSS pendant les 24 mois de suivi après aHSCT est illustrée dans la Figure 1.

DISCUSSION

Cette analyse non-interventionnelle des pratiques en soins courants confirme l'efficacité de l'aHSCT pour SSc sur une grande cohorte. Avec l'expérience et une meilleure sélection

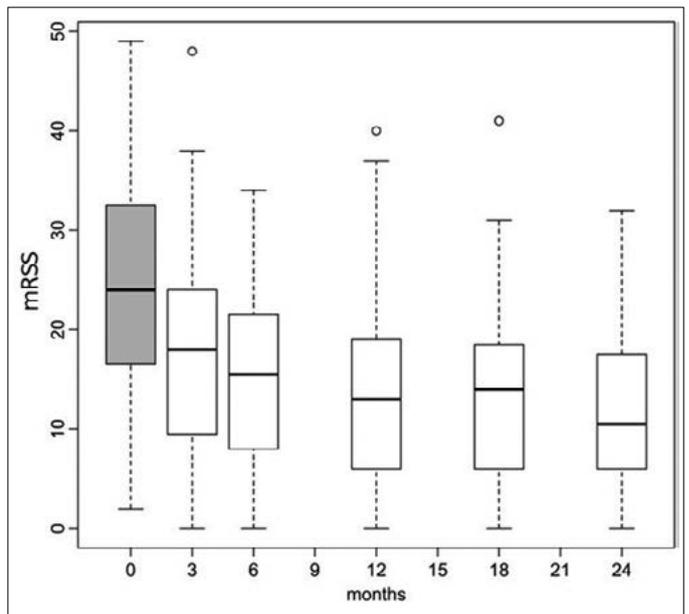


Figure 1.

des patients, la TRM a diminué depuis l'essai ASTIS (10%) mais reste à 6% au cours de la SSc avec atteintes viscérales.

CONCLUSION

La collection prospective des données cliniques des centres SFGM-TC est utile à l'évaluation des thérapies cellulaires dans les maladies auto-immunes rares.

BIBLIOGRAPHIE

- Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, de Vries-Bouwstra J, Del Papa N, Saccardi R, Shah SJ, Lee DC, Denton C, Alexander T, Kiely DG, Snowden JA; EBMT ADWP Scleroderma Working Group. *Bone Marrow Transplant*. 2017 May 22. doi: 10.1038/bmt.2017.56.

P-32

REAL LIFE EXPERIENCE WITH PLERIXAFOR AND GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR FOR MOBILIZATION OF AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION

HAIBE Yolla⁽¹⁾, MOUKALLED Nour⁽¹⁾, GHAOUI Nohra⁽¹⁾, MASSOUD Radwan⁽¹⁾, RS170@AUB.EDU.LB Rana⁽¹⁾, EL SAYED Rola⁽¹⁾, HAFFAR Basel⁽¹⁾, NEHME Rita⁽¹⁾, KREIDIEH Nabila⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, **EL-CHEIKH Jean**⁽¹⁾

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

Collecting enough cells for autologous-hematopoietic-stem-cell transplantation (ASCT) remains challenging in 20-25% of patients, especially elderly and heavily pretreated individuals. Comparing the baseline characteristics and the effect on health related outcomes with the use of 1 versus 2 doses of Plerixafor.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

A retrospective single-center study approved by the institutional review board of the American University of Beirut Medical Center, Lebanon. We identified 42 patients who received Plerixafor for peripheral stem cell mobilization from 2013 to 2017.

All patients received 240 µg/kg Plerixafor, for 1 (32; 76%)-cohort 1 or 2 doses (10; 24%) -cohort 2, respectively, plus 10 µg/kg granulocyte colony-stimulating factor prior to collection.

RÉSULTATS

The median age at diagnosis was 53.5 years (54.5 and 51 years in cohort 1 and 2 respectively), *p*-value 0.01. The median body mass index (BMI) was 27.6 (28 compared to 25.5, *p*-value 0.008). Patients who received ≥2 prior lines of therapy had a higher risk to require 2 doses of Plerixafor (relative risk-RR 1.2, *p*-value 0.8, however small number of patients). The median time from diagnosis to stem cell collection was longer in cohort 2 compared to cohort 1 with statistical significance (16 versus 10 months respectively, *p*-value 0.02), as was the median time to platelet engraftment (18.5 days versus 13.5 days respectively; *p*-value 0.001). The median collected CD34+ cells was $5.8 \times 10^6/\text{kg}$ and $3.6 \times 10^6/\text{kg}$ respectively. The length of hospital stay post ASCT was longer in those who received 2 doses of Plerixafor (statistically insignificant). At last follow up, 25 patients (76%) in cohort 1 and 7 patients (70%) in cohort 2 were alive, with a RR for mortality of 1.6, but no statistical significance.

DISCUSSION

Salvage therapy with Plerixafor was successful; all our patients had a sufficient collection of CD34+ cells with good engraftment results.

CONCLUSION

Our findings indicate that the age at diagnosis, BMI and the interval between diagnosis and stem cell collection were factors affecting poor mobilization and the need for subsequent doses of Plerixafor, which was associated with a longer interval to platelet engraftment but not statistically significant effect on important health outcome measures such as mortality.

P-33

IMPACT OF INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENT ON LUNG FUNCTION IN LYMPHOMA AND MYELOMA PATIENTS UNDERGOING AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION

MASSOUD Radwan⁽¹⁾, MATAR Maroun⁽¹⁾, GHAOUI Nohra⁽¹⁾, HELLER Raban⁽¹⁾, HAFFAR Basel⁽¹⁾, ZAHREDDINE Ammar⁽¹⁾, ABOUARBI Samer⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, ABOU-AKL Imad⁽¹⁾, **EL-CHEIKH Jean⁽¹⁾**

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

High dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation (APST) has become a standard of care in multiple hematological malignancies. There is limited data investigating the effect of conditioning regimens on lung function post APST. In this study we aimed to identify pulmonary function changes occurring post-APST for Myeloma and Lymphoma patients receiving Melphalan, and BEAM conditioning respectively.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

This retrospective study was approved by the Institutional Review Board at the American University of Beirut medical center. We included all patients that underwent APST with available pre-transplant (1-4 weeks pre-transplant) and D100 Pulmonary function tests results. Measured spirometry values included forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), the FEV1/FVC ratio, and the forced mid-expiratory flow rate (FEF25-75%) and were obtained from a forced maximal expiratory vital capacity maneuver. Total Lung Capacity (TLC), and Residual volumes (RV) were measured using the helium dilution technique. In addition, the diffusion capacity was measured using the single-breath carbon monoxide method (DLCO).

RÉSULTATS

We included total of 142 patients with available pulmonary function tests results. Forty-five (32%) patients were transplanted for multiple myeloma and received Melphalan as conditioning regimen, 97 (68%) patients were transplanted for Lymphoma and received BEAM as conditioning. The median age at transplant was 46 years (range, 39-67) for the Melphalan group, and 32 years (range 14-70) for the BEAM group. Twenty five patients (56%) in the melphalan group were smokers, compared to 41 patients (42%) in the BEAM group. all patients' characteristics are listed in Table 1. We observed a greater decrease in lung volumes patients receiving BEAM when compared to the Melphalan group. with FEV1 decreasing $-4.06 (\pm 12.51)$ percent in the patients who received BEAM and $-3.43 (\pm 13.47)$ in those who received Melphalan (*P*=0.001); and FVC decreasing $-4.25 (\pm 12.79)$ and $-3.64 (\pm 13.70)$ in the BEAM and Melphalan respectively (*P*=0.05).

However there was no statistically significant decrease in DLCO, and TLC. Smoking, age, disease status at transplant and gender had no significant impact on lung volume changes post-transplant.

	Melphalan N (%)	BEAM N (%)	Total N (%)
Age at transplant median (range)	46 (39-67)	32 (14-70)	46 (18-70)
Age at transplant <50	9 (20)	73 (75)	82 (58)
Age at transplant >50	36 (80)	48 (49)	60 (42)
Male/Female	26 (58)/19 (42)	56 (58)/41 (42)	82 (58)/60 (42)
Status at transplant CR	2 (44)	46 (47)	48 (34)
PR	43 (96)	41 (42)	84 (59)
PD	0 (0)	10 (10)	10 (7)
CMV reactivation post transplant	9 (20)	9 (9)	18 (13)
Smoker	25 (56)	41 (42)	66 (46)
Non smoker	18 (40)	53 (55)	71 (50)
Smoking history unknown	2 (4)	2 (2)	4 (3)

Table 1.

DISCUSSION

BEAM conditioning regimen is associated with significant decrease in FEV1 and FVC post-transplant when compared to Melphalan conditioning.

	Testing time	BEAM	Melphalan	P value
FVC	Pre transplant	96.05 (±16.72)	95.88 (±16.69)	
	Post transplant	91.77 (±19.06)	91.82 (±19.01)	
	Change	-4.25 (±12.79)	-3.64 (±13.70)	0.05
FEV1	Pre transplant	99.99 (±17.83)	99.76 (±18.00)	
	Post-transplant	95.91 (±18.77)	96.30 (±18.77)	
	Change	-4.06 (±12.51)	-3.43 (±13.47)	0.001
DLCO	Pre transplant	84.41 (±18.10)	84.52 (±17.93)	
	Post-transplant	84.94 (±20.28)	84.88 (±20.23)	
	Change	-1.32 (±20.62)	-1.44 (±20.46)	0.078
TLC	Pre transplant	94.70 (±15.87)	94.82 (±15.79)	
	Post-transplant	92.67 (±17.93)	92.83 (±17.88)	
	Change	2.68 (±13.99)	2.64 (±13.88)	0.114

Table 2.

CONCLUSION

Acknowledging the retrospective nature of our study, and the limited sample size, we conclude that BEAM conditioning regimen is associated with significant decrease in FEV1 and FVC post-transplant when compared to Melphalan conditioning.

P-34

SAFETY AND EFFICACY OF 4 CYCLES BRENTUXIMAB VEDOTIN MAINTENANCE POST AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANT IN RELAPSED/REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA. A SINGLE CENTER EXPERIENCE

KORT Jerjes⁽¹⁾, CHIDIAC Amanda⁽¹⁾, MASSOUD Massoud⁽¹⁾, GHAOUI Nohra⁽¹⁾, ATOUI Ali⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, **EL CHEIKH Jean⁽¹⁾**

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

Brentuximab Vedotin (BV) is a chimeric anti CD30 IgG1 antibody, conjugated to synthetic antitubulin momomethyl auristatin. BV is approved for the treatment of classical HL in relapse either after autologous stem cell transplantation (ASCT) or after two lines of combination chemotherapy in transplant ineligible patients. The AETHERA trial revealed increased PFS when BV is used as maintenance therapy for 16 cycles after ASCT. However, this schedule is associated with a high cost and significant toxicity particularly in term of peripheral neuropathy.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Our primary objective is to assess the efficacy of 4 cycles Brentuximab as maintenance therapy post-ASCT for relapsed/refractory (R/R) HL. Secondary Objectives include Safety of 4 cycles BV, progression free survival (PFS), Overall Survival (OS). This is a retrospective single center analysis approved by the IRB of the American University of Beirut Medical Center. We included in this study all patients with R/R HL who underwent ASCT between 2014 and 2017, and received BV maintenance post-ASCT.

RÉSULTATS

We included 18 consecutive adult patients with R/R HL treated with BV 1.8 mg/kg IV every 4 weeks as maintenance therapy after ASCT. The indications for BV maintenance was primary refractory disease in 9 patients (50%) and early relapse in 9 patients (50%). The median number of lines of therapy pre-ASCT was 3 (range, 2-5), all patients received a median of 4 cycles (range, 1-5) BV post-ASCT. The median time to BV initiation post-ASCT was 68 days (range, 35-188)

DISCUSSION

Our results seems to indicate that giving BV for 4 cycles as a maintenance therapy post ASCT is effective in preventing relapse and prolonging PFS. In the AETHERA study, the usual duration of treatment was for 16 cycles, this had increased financial burden that limited the use of the drug. Our results are limited by the small size and short follow up period.

Brentuximab Vedotin		Brentuximab Vedotin	
Age at diagnosis (years)	24 (18-60)	ABVD	15 (83%)
Age at transplant (years)	25 (18-61)	BEACOPP	1 (6%)
Sex		Other	2 (11%)
Male	7 (39%)	Hodgkin's lymphoma status after frontline therapy	
Female	11 (61%)	Refractory	(50%)
Stage		Relapse	9 (50%)
2	7 (39%)	Time from diagnosis to ASCT	12.5 (7-29)
3	1 (6%)	Lines of treatment before ASCT	3 (2-5)
4	10 (55%)	Time from ASCT to BV	68 (35-188)
HL Classification		Lines of treatment before BV	4 (3-6)
NS	14 (82%)	Number of BV cycles	4 (1-5)
Mixed cellularity	2 (12%)	Time to progression post ASCT	6 (4-8)
Transformation from CLL	1 (6%)	Median follow-up	32 (20-53)
B symptoms	11 (69%)	PFS	NR
Frontline therapy		OS	NR

Table 1.

CONCLUSION

4 cycles of BV maintenance post-ASCT seem to be safe and effective in preventing relapse, however our findings need to be confirmed with larger prospective studies.

P-35

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE CASABLANCA

FARHANE Rime⁽¹⁾, DASSOULI Dounia⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Août 1953, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (ASCT) précédée par une chimiothérapie intensive est indiquée dans plusieurs pathologies hématologiques et tumeurs solides en première rémission, en rechute ou réfractaire.

L'activité greffe constitue un véritable challenge dans les pays en voie de développement. Au Maroc, l'autogreffe a été démarrée à partir de 2004 au Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique de Casablanca (SHOP) qui reçoit à lui seul environ un tiers de la population marocaine.

L'objectif de ce travail est de rapporter toute l'activité autogreffe au sein de ce centre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude descriptive rétrospective allant de juillet 2004 à juin 2017 colligeant les patients tous âges confondus ayant bénéficié d'une autogreffe au sein de l'unité greffe du SHOP de Casablanca qui présente une capacité litière de 4 chambres à système fermé avec traitement d'air. Les données ont été

recueillies à partir des dossiers des patients et analysées sur logiciel Excel.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 267 patients ont été inclus : 160 patients étaient suivis pour myélome multiple (MM), 66 patients pour lymphome hodgkinien (LH), 34 patients pour lymphome non hodgkinien (LNH), 4 patients pour neuroblastome, 1 patient pour sarcome d'Ewing, 1 patient pour LAL Phi+ et 1 patient pour maladie de Waldenström.

L'âge médian au diagnostic était de 48 ans [3 ; 69], sex-ratio M/F était de 1.78. L'évaluation avant autogreffe a objectivé que : 16.8% des patients étaient en rémission complète (RC), 20.2% étaient en très bonne réponse partielle (VGPR), 21.7% patients étaient en rémission partielle (RP), et 5.2% avaient une maladie stable ou réfractaire.

Le nombre d'ASCT par an est passé de 1 en 2004 à 46 en 2016.

Les CSH ont été mobilisées par G-CSF pendant 4 à 5 jours. Le taux médian de CD34 était de $8 \times 10^6/\text{kg}$ [2 ; 38]. Les autogreffes avec congélation représentaient 64% alors que les autogreffes sans congélation représentaient 36%.

La durée médiane d'aplasie était de 10 jours [4 ; 95], la médiane de sortie d'aplasie était de 13 jours [9 ; 102]. Tous les patients ont présenté des besoins transfusionnels en plaquettes avec une médiane de 13 unités, et en culots globulaires (CG) avec une médiane de 2 CG. La durée médiane d'hospitalisation était de 25 jours. Des accidents allergiques avaient été notés chez 11 patients. Les principales toxicités étaient représentées par la mucite dans 52% des cas, la diarrhée chez 51% des patients, et un épisode fébrile (documenté ou pas) dans 72.2% des cas. La mortalité liée à la greffe était de 6.7%.

Le statut post autogreffe chez les 199 patients évaluables avait objectivé : RC dans 54.7% des cas, RP dans 10.5% des cas, VGPR dans 5.5% des cas, maladie stable ou progressive dans 3.5% des cas, rechute dans 16.5% des cas.

DISCUSSION

L'autogreffe des CSH est une activité récente dans notre service qui a connue une hausse significative au cours des dernières années car c'est devenu une activité routinière au sein d'une unité dotée d'un personnel médical et paramédical compétent et qualifié. En plus, le début de l'autogreffe sans cryoconservation a contribué également à cette hausse à partir de 2014.

CONCLUSION

Notre activité demeure cependant faible comparativement à d'autres pays en voie de développement. D'où l'intérêt de mettre en place de nouveaux centres de greffe afin de répondre aux besoins de notre population que l'on ne peut pas satisfaire actuellement.

P-36

AUTOGRAFT OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN HIGH-RISK NEUROBLASTOMA (4 CASES REPORT)

MATRANE Wafaa⁽¹⁾, **CHERKAOUI Siham**⁽¹⁾, **KHOUBILA Nissrine**⁽¹⁾, **RACHID Mohamed**⁽¹⁾, **QUACHOUH Meryem**⁽¹⁾, **LAMCHAHAB Mouna**⁽¹⁾, **MADANI Abdellah**⁽¹⁾, **HARIF Mhamed**⁽¹⁾, **QUESSAR Asmaa**⁽¹⁾

(1) Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique Hôpital 20 Août, Casablanca Maroc, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in children, constituting 6%-10% of all childhood cancers. In Morocco it comes fourth after leukemia, lymphomas and nephroblastomas. Despite the development of new treatment options, the prognosis of high-risk neuroblastoma patients is still not good, in more than half of patients the disease relapse. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue has improved the survival of children with high-risk solid tumors, which is unfortunately difficult to apply in our context (resource-limited countries).

The aim of this work is to report the experience of autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in the treatment of high-risk neuroblastoma in Hematology and Pediatric Oncology unit, 20 August Hospital in Casablanca Morocco.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

This is a retrospective and descriptive study of all children with high-risk neuroblastoma who underwent PBSCT within the department of Hematology in Casablanca over a period of 2 years (2016-2017). All patients were treated according to the protocol of high-risk neuroblastoma (HR-NBL 2010). Patients had to have $>2,5 \times 10^6$ CD34+ cells cryopreserved to proceed to consolidation with Busulfan-Melphalan.

The indications of PBSCT were neuroblastoma stage IV in CR or PR and stage III in progression or relapsed neuroblastoma after salvage treatment.

RÉSULTATS

Four children with high-risk neuroblastoma were transplanted using PBSC during this period, with a mean age of 4 years (extremes ranging from 3 to 8 years) and a sex-ratio M/F 3. The primary tumor site was abdominal for the four cases. Metastasis were found in three cases (Bone, Bone Marrow and lymphnodes). Unfortunately the amplification of the Oncogene NMYC was not performed for our patients. After induction chemotherapy, one patient achieved complete remission, another one was in a very good partial response and two patients were in progression of the disease. Infectious complications were dominated by mucositis and febrile neutropenia. Hematologic reconstitution was highly variable depending on the richness of the graft: between 11 and

17 days for the white line and between 13 and 22 days for the platelets. The evolution was marked by a remission in 3 cases and the death of one patient.

DISCUSSION

For our patients we report that there was not any toxic deaths related to the transplant, no failure of PBSC collection and no problem of central venous pathway despite age and weight of our patients. This study shows the feasibility of autologous transplantation despite the limited resources available in our context and despite waiting times for transplantation because of which the majority of our patients are relapsing.

CONCLUSION

Although our sample size was small and the follow-up was short, the results of the present study show that autologous peripheral blood stem cells are the preferred source for rescue of high-risk neuroblastoma. This procedure should be accessible for more patients and additional studies with larger sample size and larger follow up are needed to confirm these preliminary results.

P-37

INCIDENCE, CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES BACTÉRIÉMIES CHEZ 267 PATIENTS AUTOGREFFÉS AU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE CASABLANCA

MASSI Romaric⁽¹⁾, **DASSOULI Dounia**⁽¹⁾, **RACHID Mohamed**⁽¹⁾, **FARHANE Rime**⁽¹⁾, **HARIF Mhamed**⁽¹⁾, **QUESSAR Asmaa**⁽¹⁾

(1) Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les bactériémies constituent la principale cause de morbidité et de mortalité au cours de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il existe peu de données sur le profil des bactériémies chez les patients autogreffés dans notre contexte. L'objectif de notre travail est de déterminer l'incidence, les caractéristiques et l'évolution des bactériémies chez les patients autogreffés.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients autogreffés entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 31 Décembre 2017. Les patients étaient hospitalisés dans des chambres individuelles dont l'accès était réservé uniquement au personnel médical. Le bilan de colonisation prégreffe était systématique. En prophylaxie les patients avaient reçus de la ciprofloxacine 500 mg/12 heures per os. Le G-CSF (10 mcg/kg/J) était introduit à J5 de l'autogreffe. Dès la survenue d'un épisode de neutropénie fébrile, le bilan infectieux

était systématique et comprenait : les hémocultures (Bactériologique et Mycologique) sur voie centrale et périphérique, l'antigénémie aspergillaire, l'ECBU, l'EPS, la coprologie, l'échographie abdomino-pelvienne, la radiographie thoracique, scanner sinus-thorax (Si signes cliniques respiratoire ou radiographie thoracique pathologique). Le traitement empirique était immédiat à base de Ceftazidime±Amikacin. L'adjonction d'autres antibiotiques (Impipénèm, Vancomycine, Colimycine, etc.) se faisait selon la documentation clinique, radiologique et microbiologique. Les données avaient été recueillies sur les dossiers des patients et analysées sur une base Excel 2007.

RÉSULTATS

193 (72%) neutropénies fébriles avaient été notées dont 31 (16%) bactériémies. L'âge médian des patients était de 36 ans (8-61) et le sex ratio (H/F) était de 1.78. 10 patients étaient autogreffés pour myélome multiple, 12 pour lymphome de hodgkin, 8 pour lymphome non hodgkinien et 1 pour neuroblastome. 11 patients étaient en rémission complète et 20 en rémission partielle. Le type de conditionnement était le BEAM pour 20 patients, le MELPHALAN pour 10 patients et BUSULPHAN-MELPHALAN pour 1 patient. 5 (16%) patients étaient porteurs de BLSE. La mucite était présente chez 16 patients (8 grade IV, 4 grade III, 3 grade II, 1 grade I). La durée médiane de l'aplasie était de 13 jours (5-24). La neutropénie était de grade IV chez 28 patients et grade III chez 3 patients. Le nombre médian de neutrophile était de 0.58 G/L (0.15-1). La bactériémie était concomitante dans 6 cas à une infection sur cathéter central, et dans 1 cas à une pneumopathie. Le nombre médian d'hémoculture par patient était 3.2 (1-8). 11 (35%) bactéries gram négatif [1 *Acinetobacter baumannii*, 2 *Bacillus* spp, 4 *Escherichia coli*, 1 *Klebsiella pneumonia*, 3 *Pseudomonas aeruginosa*] et 20 (65%) bactéries gram positif [1 *Enterococcus faecalis*, 9 *Staphylococcus coagulase negative*, 2 *Staphylococcus aureus*, 3 *Streptococcus mitis*, 1 *Streptococcus morbillium*, 4 *Streptococcus pneumonia*] avaient été isolés. 3 (9.6%) décès par choc septique étaient enregistrés.

DISCUSSION

L'incidence des bactériémies dans notre série est comparable aux données de la littérature mais on note une prédominance des infections aux bactéries Gram positif.

CONCLUSION

Les bactériémies constituent la principale source de mortalité au cours de l'autogreffe. Le taux de décès dans notre série est comparable aux données de la littérature. L'éducation des patients et du personnel sur l'hygiène notamment des mains mérite d'être renforcée.

P-38

LA MORTALITÉ SANS RECHUTE PRÉCOCE LIÉE À L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES À J100

LAAJOURI Siham⁽¹⁾, FARHANE Rime⁽¹⁾, ROMARIC Massi⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, KOUBILA Nisirine⁽¹⁾, QACHOUH Meryam⁽¹⁾, MOHAMED Rachid⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, HARIF Mohamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmae⁽¹⁾

(1) Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) après intensification thérapeutique est considérée comme un standard dans la prise en charge de plusieurs pathologies hématologiques malignes. La réinjection d'un nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques, associée à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques ont permis de réduire significativement la durée de l'aplasie médullaire induite par le conditionnement intensif et l'amélioration de la qualité des soins de support a permis de réduire le taux la mortalité de la procédure en dessous de 3%, bien que les complications infectieuses restent les principales causes de décès. L'objectif de ce travail est d'analyser la mortalité liée à la procédure et de définir les principales causes de décès.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Étude rétrospective réalisée sur une période de 11 ans et demi, s'étalant du janvier 2005 au juin 2017 incluant tous les patients ayant bénéficié d'une ASCH au service d'hématologie et oncologie pédiatrique du CHU Ibn Rochd à Casablanca et décèdes suite à la procédure. Les données relatives au profil des patients et la cause de décès ont été recueillies à partir des dossiers des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation.

RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude, 268 ACSH ont été réalisées dans notre service, 14 (soit 5,2%) patients sont décédés sans rechute précoce (100 jours), L'âge médian de ces patients était de 47 ans [18-65 ans], avec un sexe-ratio H/F : 1. Sept patients ont été suivis pour un myélome multiple, 6 pour un lymphome de Hodgkin et un patient pour un DLBCL. L'autogreffe a été faite avec congélation chez 9 patients et sans congélation chez 5 patients. La chimiothérapie de conditionnement de l'autogreffe dépendait de la pathologie traitée, le Melphalan à haute dose était utilisé dans le myélome, et le protocole BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) dans les lymphomes. Avant la greffe, 2 patients étaient en rémission complète, 6 en rémission partielle, 4 en VGPR et 2 étaient réfractaires. La durée médiane de survenue du décès était de 25 jours [10-76 jours]. Le nombre médian de richesse du greffon était à $4,23 \times 10^6/\text{kg}$ [$2.5-19.2 \times 10^6/\text{kg}$]. La cause de décès était infectieuse chez 7 patients (la localisation était respiratoire chez 3 patients et indéterminée chez 4), hémorragique

chez 4 patients, 1 cas d'une encéphalopathie, 1 cas d'acidocétose diabétique, et 1 cas de troubles hydro-électrolytiques.

DISCUSSION

En effet, très peu de patients (5,2%) sont décédés d'une toxicité liée à la procédure d'autogreffe. Ce taux est proche aux taux décrits dans la littérature, une étude réalisée en Argentine portant sur 1730 patients autogreffés entre octobre 2002 et août 2016 a montré que 2,8% des patients étaient décédés en raison de la toxicité liée à l'autogreffe. Une autre étude réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande portant sur 1018 patients autogreffés entre 2005 et 2012 a montré que 5,7% des patients étaient décédés par la même raison. Ainsi que plusieurs études ont montré que l'infection est la principale cause de mortalité avant J100.

CONCLUSION

Cette première étude marocaine montre que le taux de décès observé est comparable aux données de la littérature. Cependant une meilleure prévention et de gestion des soins de support et en particulier l'infection permettront de réduire ces décès pour la plupart évitable.

P-39

AUTOGREFFE CHEZ L'ENFANT : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE CASABLANCA (MAROC)

DASSOULI Dounia⁽¹⁾, **BENCHAREF Hanaa**⁽¹⁾, **CHERKAOUI Siham**⁽¹⁾, **KHOUBILA Nisrine**⁽¹⁾, **MOUAYAD Habiba**⁽¹⁾, **FARHANE Rim**⁽¹⁾, **LAMCHAHEB Mouna**⁽¹⁾, **QACHOUH Meryem**⁽¹⁾, **RACHID Mohamed**⁽¹⁾, **MADANI Abdellah**⁽¹⁾, **HARIF Mhemd**⁽¹⁾, **QUESSAR Asmaa**⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Août Casablanca Maroc, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'autogreffe par cellules souches hématopoïétique est devenue une pratique courante dans le cadre des hémopathies malignes. Elle est considérée comme l'une des premières

indications dans de lymphome en rechute ou réfractaire ainsi que dans les neuroblastomes à haut risque chez l'enfant. Cependant, la difficulté d'accès à l'autogreffe dans les pays en voie de développement limite cette pratique, surtout pour l'enfant. Notre objectif est de définir les résultats des enfants autogreffés et de déterminer les difficultés rencontrées au cours de l'autogreffe.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de janvier 2005 à décembre 2017 incluant tous les patients âgés de 18 ans et moins, autogreffés au service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Casablanca.

RÉSULTATS

Notre série comptait 20 patients dont 12 (60%) lymphome d'Hodgkin, quatre (18%) neuroblastomes, deux (10%) lymphomes de Burkitt, un (5%) lymphome B diffus à grandes cellules et un (5%) lymphome T cutané. L'âge médian était de 15.5 ans avec une prédominance masculine (sex ratio H/F 1.2). Dix patients étaient en première, deuxième ou troisième rémission complète avant l'autogreffe, huit en rémission partielle et deux étaient évolutifs. La mobilisation des cellules souches était faite en moyenne pendant quatre jours. La moyenne de cellules souches injectées était de $7.2 \cdot 10^6$ /Kg (4-13.9). Les neuroblastomes ont reçu un conditionnement par melphalan et busulphan et les lymphomes par le protocole BEAM. Le temps médian d'aplasie était de 12 jours (5-30 jours). On a noté 12 rémission complète, quatre décès dont trois étaient évolutifs et quatre perdus de vue dont un était en rémission partielle.

DISCUSSION

Dans notre série de lymphomes, la survie globale (OS) et la survie sans événement (EFS) étaient respectivement de 75% et 58%, ce qui était proche des résultats des USA avec 74% et 67% d'OS et EFS. Le nombre réduit des neuroblastomes autogreffés n'a pas permis de mener une étude comparative.

CONCLUSION

L'autogreffe par cellules souches hématopoïétique offre une meilleure survie globale pour les lymphomes évolutifs ou en rechutes ainsi que pour les neuroblastomes à haut risques. Toutefois, la difficulté de sa réalisation limite son recours dans notre contexte, particulièrement chez les enfants.

RÉSUMÉS DES POSTERS

THÉRAPIE CELLULAIRE ET MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE DANS LE CONTEXTE DE LA GREFFE DE CSH

P-40

ÉTUDE DE VALIDATION DU VOLUVEN COMME SOLUTION DE LAVAGE POUR UN PRODUIT DE THÉRAPIE CELLULAIRE DÉCONGELÉ

DE VOS John⁽¹⁾, PITOT Michel⁽¹⁾, CHARRAT David⁽¹⁾, VERYUNE Jean Luc⁽¹⁾, LU Zhaoyang⁽¹⁾

(1) Unité de thérapie cellulaire, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le lavage d'un produit de thérapie cellulaire (PTC) décongelé est une étape importante dans la préparation du PTC afin d'éliminer le DMSO (cryo-protecteur) et de remettre les cellules en suspension en vue de l'injection. La solution de lavage est, le plus souvent, préparée avec du sérum physiologique, 1% d'albumine humaine et 10% d'ACD (Alb-ACD). Nous voulons tester une solution de lavage où l'albumine et l'ACD sont remplacés par le Voluven (solution de perfusion, médicament).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Deux poches de cellules congelées issues de cytophérèse sont utilisées pour chaque expérience. Les cellules sont décongelées au bain-marie à 38°C et lavées sur un laveur Cobe 2991 avec, pour la première poche, une solution de lavage contenant du Voluven et pour la seconde poche une solution de lavage contenant de l'Alb-ACD. Une numération, des marquages CD34, CD3, une viabilité et une culture des précurseurs hématopoïétiques sont effectués aux temps 0, 2 h, 4 h et 6 h après lavage afin d'évaluer la qualité et la quantité des cellules d'intérêt ainsi que la stabilité des produits reconstitués dans la solution de lavage Voluven à la température de 4°C.

RÉSULTATS

Les viabilités en CNT et en CD34 et le rendement des cellules CD34 viables post décongélation-lavage obtenus avec la solution Voluven sont 1,28 ($p < 0,01$), 1,42 ($p < 0,01$) et 1,76 ($p < 0,01$) fois plus élevés que ceux obtenus avec la solution Alb-ACD respectivement. Par contre, il n'y a pas de différence significative en termes de clonogénicité et du nombre de CD3 entre les deux solutions de lavage.

Les cellules sont stables au moins pour une période de 6 heures dans la solution Voluven après lavage selon les paramètres indiqués ci-dessus. En pratique, nous avons

conservé un délai de peremption de 4 heures pour le produit décongelé-lavé.

Après avoir opté pour une décongélation en Voluven à la place d'Alb-ACD, avons confirmé ces résultats en comparant 200 produits lavés avec Voluven avec 200 produits précédemment lavés avec la solution Alb-ACD, et observé un gain de 17,2% ($p < 0,01$) pour la viabilité en CNT et 14,5% ($p < 0,01$) pour le rendement de CD34 en voluven comparé à la solution Alb-ACD.

CONCLUSION

Le remplacement de l'Alb-ACD par le Voluven comme solution de lavage présente les 2 avantages suivants: 1) évite l'utilisation de l'albumine humaine, un dérivé sanguin potentiellement contagieux, dans nos processus de décongélation; 2) permet d'obtenir une meilleure qualité et quantité de cellules d'intérêt dans le produit final.

P-41

ANALYSE EXPLORATOIRE D'UNE ÉTUDE COMPARANT CPX-351 AU SCHÉMA 7+3 CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS D'UNE LAM À HAUT RISQUE/SECONDAIRE (LAMS) NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE : IMPACT D'UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (GCSH) SUR LA SURVIE

LIN Tara L.⁽¹⁾, CORTES Jorge E.⁽²⁾, NEWELL Laura F.⁽³⁾, RITCHIE Ellen K.⁽⁴⁾, STUART Robert K.⁽⁵⁾, STRICKLAND Stephen A.⁽⁶⁾, HOGGE Donna⁽⁷⁾, SOLOMON Scott R.⁽⁸⁾, STONE Richard M.⁽⁹⁾, SCHILLER Gary J.⁽¹⁰⁾, WIEDUWILT Matthew J.⁽¹¹⁾, RYAN Daniel H.⁽¹²⁾, J. RYAN Robert⁽¹³⁾, MEDEGHRI Zakaria⁽¹⁴⁾, CHIARELLA Michael⁽¹³⁾, LOUIE Arthur C.⁽¹³⁾, UY Geoffrey L.⁽¹⁵⁾

(1) University of Kansas Medical Center, Kansas City, Ks, ÉTATS-UNIS; (2) The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Tx, ÉTATS-UNIS; (3) Oregon Health & Science University, Portland, Or, ÉTATS-UNIS; (4) Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, Ny, ÉTATS-UNIS; (5) Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston, Sc, ÉTATS-UNIS; (6) Vander-

bilt-Ingram Cancer Center, Nashville, Tn, ÉTATS-UNIS; (7) Leukemia/BMT Program of British Columbia, Vancouver, Bc, CANADA; (8) Leukemia Program at Northside Hospital Cancer Institute, Atlanta, Ga, ÉTATS-UNIS; (9) Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Ma, ÉTATS-UNIS; (10) David Geffen School of Medicine/UCLA, Los Angeles, Ca, ÉTATS-UNIS; (11) University of California – San Diego Moores Cancer Center, La Jolla, Ca, ÉTATS-UNIS; (12) University of Rochester, Rochester, Ny, ÉTATS-UNIS; (13) Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, Ca, ÉTATS-UNIS; (14) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE; (15) Washington University School of Medicine, St Louis, Mo, ÉTATS-UNIS

INTRODUCTION/OBJECTIF

CPX-351, formulation liposomale encapsulée de cytarabine (C) et de daunorubicine (D), est approuvé par l'EMA pour les adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée due au traitement ou avec changements liés à la myélodysplasie. Dans une étude de phase 3, CPX-351 a amélioré la SG et les taux de rémission contre la chimiothérapie C/D 7+3 chez des patients (pts) de 60-75 ans atteints d'une LAMs/à haut risque récemment diagnostiquée. Cette analyse a évalué le taux de GCSH et son impact sur la survie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les patients pouvaient recevoir ≤ 2 inductions de CPX-351 (100 unités/m² [C 100 mg/m² +D 44 mg/m²] les jours 1, 3, et 5 [2^e induction: jours 1 et 3]) ou le 7+3 (C 100 mg/m²/jour en continu pendant 7 jours [2^e induction: 5 jours] +D 60 mg/m² les jours 1-3 [2^e induction: jours 1-2]). Les patients avec réponse complète (RC) ou RC avec récupération incomplète de la numération plaquettaire ou des neutrophiles (RCi) pouvaient recevoir ≤ 2 consolidations de CPX-351 (65 unités/m² [C 65 mg/m² +D 29 mg/m²] les jours 1 et 3) ou le 5+2 (comme en 2^e induction). Une GCSH était réalisée à la discrétion du médecin. Les analyses exploratoires ont utilisé un modèle à risques proportionnels temps-dépendant pour évaluer l'impact de la GCSH sur la survie.

RÉSULTATS

Les caractéristiques de référence étaient équilibrées entre les cohortes. Le taux de GCSH était respectivement de 34 % et 25 % dans les cohortes CPX-351 et 7+3 (P bilatéral = 0,098; Tableau 1); la plupart des patients ayant reçu une GCSH avaient 60 à 69 ans (69%; 85%), un IP ECOG ≤ 1 (92%; 95%) et obtenu une RC (58%; 49%) ou une RCi (19%; 13%). La SG médiane utilisée comme point de repère à partir de la GCSH figure dans le Tableau 1. Avec la GCSH comme covariable

	Ensemble		Entre 60 et 69 ans		Entre 70 et 79 ans	
	CPX-351	7+3	CPX-351	7+3	CPX-351	7+3
n	153	156	96	102	57	54
GCSH reçue, n (%)	52 (34)	39 (25)	36 (38)	33 (32)	16 (28)	6 (11)
Rapport des cotes	1,54		1,25		3,12	
IC à 95 %	0,92-2,56		0,70-2,25		1,12-8,72	
n	52	39	36	33	16	6
SG médiane utilisée comme point de repère à partir de la GCSH	NR	10,25	NR	12,16	NR	6,64
IC à 95 %	NR	6,21-16,69	9,20-NR	6,18-24,25	7,06-NR	0,85-NR
Rapport de risque	0,46		0,49		0,22	
IC à 95 %	0,24-0,89		0,24-0,98		0,04-1,23	
Valeur de p bilatérale	0,009		0,020		NS*	

*Cette valeur n'est pas significative.

Tableau 1. Résultats par âge.

temps-dépendante, les rapports de risque ont été en faveur de CPX-351 par rapport au 7+3 pour la SG et la SSE, suggérant que CPX-351 a prolongé la survie indépendamment de la GCSH (Tableau 2).

Niveau des facteurs	n (%) ^a	Rapport de risque (IC à 95 %) ^b
SG		
Bras de traitement		
CPX-351	153 (49,5)	0,71 (0,54-0,92)
7+3	156 (50,5)	
Statut GCSH		
Avec GCSH	91 (29,4)	0,51 (0,35-0,75)
Sans GCSH	218 (70,6)	
SSE		
Bras de traitement		
CPX-351	153 (49,5)	0,74 (0,57-0,96)
7+3	156 (50,5)	
Statut GCSH		
Avec GCSH	91 (29,4)	0,82 (0,45-1,48)
Sans GCSH	218 (70,6)	

^aSur la population totale de l'étude composée de 309 patients.

^bLe dernier niveau de facteur répertorié est le niveau de référence pour les rapports de risque associés. Les rapports de risque ont été stratifiés par tranche d'âge et sous-type de LAM.

Tableau 2. Impact de la GCSH sur la SG et la SSE par rapport au traitement.

Le profil d'innocuité de CPX-351 était conforme à celui du 7+3. Les taux de mortalité avec CPX-351 et le 7+3 étaient respectivement de 6 % et 11 % au jour 30 et de 14 % et 21 % au jour 60.

DISCUSSION

Chez les patients âgés atteints d'une LAMs/à haut risque récemment diagnostiquée, la SG et la SSE médianes étaient plus élevées et plus de patients avaient obtenu une RC/RCi et reçu une GCSH avec CPX-351 qu'avec le 7+3. Le profil d'innocuité de CPX-351 était conforme au profil connu du 7+3.

CONCLUSION

Les résultats suggèrent que CPX-351 peut prolonger la SG et la SSE contre le 7+3, indépendamment de la GCSH.

P-42

ANALYSE DE RISQUE DU CIRCUIT DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI): L'EXEMPLE DES CAR-T CELLS

TALARMIN Chloé⁽¹⁾, KEROB Steven⁽¹⁾, CARTIER François⁽¹⁾, MADELAINE Isabelle⁽¹⁾, BOISSEL Nicolas^(1,3), PARQUET Nathalie⁽¹⁾, BRIGNIER Anne⁽¹⁾, DESPROGES André⁽¹⁾, MAGDELONNETTE Lorène⁽¹⁾, **LARGHERO Jérôme**^(1,3), VANNEAUX Valérie^(1,4), MEBARKI Miryam^(1,4), BARUCHEL André^(2,3), LESPRIOT Emmanuelle⁽²⁾

(1) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE; (2) Hôpital Robert-Debré, Paris, FRANCE; (3) Faculté de Médecine - Paris Diderot, Paris, FRANCE; (4) Faculté de Pharmacie - Paris Descartes, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les cellules CART sont des MTI de thérapie génique utilisés aujourd’hui pour le traitement de certaines hémopathies malignes. Ces traitement innovants nécessitent de prendre en compte leurs spécificités et d’adapter le circuit du médicament à l’hôpital. L’objectif de notre travail a été d’organiser et mettre en place un circuit hospitalier du MTI « CAR-T cells » puis de réaliser une analyse de risque de ce circuit.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous nous sommes principalement focalisés sur les activités réalisées par l’Unité de Thérapie Cellulaire (UTC) et la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l’hôpital Saint-Louis. Une cartographie de processus a été établie afin de tracer l’ensemble des étapes du circuit. L’analyse de risque a été réalisée selon la méthode AMDEC « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité ». Les risques ont été identifiés et cotés puis un plan d’action a été établi en fonction de la criticité de chaque risque.

RÉSULTATS

La cartographie a permis de distinguer les étapes du circuit du médicament en prenant en compte l’existence des deux statuts réglementaires applicables au cours de la fabrication du produit. Le statut de produit de thérapie cellulaire sous la responsabilité de l’UTC concerne les processus de : réception des cellules prélevées, contrôle de la qualité (CQ), ±congélation, ±stockage et envoi à l’établissement pharmaceutique. Sur les 4 activités analysées (hors CQ), nous avons identifié 13 risques mineurs, 29 modérés, 14 significatifs et 0 majeur. Un des plans d’actions préventives et correctives (PACA) consiste à informatiser l’ensemble des étapes du circuit mis en place pour diminuer ou éliminer les risques.

mineurs, 20 modérés, 11 significatifs et 1 majeur. Le risque le plus critique est lié à la manipulation de l’azote. Une formation ainsi qu’une habilitation à son utilisation doivent être mises en place.

DISCUSSION

Notre analyse de risque a mis en évidence un nombre important de risques potentiels pouvant impacter la qualité et la sécurité du MTI. La mise en place de PACA a permis d’en maîtriser certains en diminuant leur fréquence et leur criticité ou en augmentant la probabilité de leur détection. Le partenariat avec la PUI permet une traçabilité complète du circuit primordiale pour garantir sa sécurisation.

CONCLUSION

Notre analyse de risque en partenariat avec la PUI a permis une optimisation du circuit du MTI « CAR-T cells » mis en place dans notre hôpital.

P-43

DÉMARCHE QUALITÉ ET AMÉLIORATION DES PRATIQUES DE PRÉLÈVEMENT

LACASSAGNE Marie-Noëlle⁽¹⁾, PACH Anne⁽²⁾, OSSART Christèle⁽¹⁾, BOUDERNEL Chrystelle⁽³⁾, FOURNIER Isabelle⁽²⁾, MAROLLEAU Jean-Pierre^(1,2), LEFEBVRE Aurélie⁽²⁾, MERLUSCA Lavinia⁽²⁾

(1) Laboratoire de thérapie cellulaire CHU Amiens, Amiens, FRANCE; (2) Hématologie clinique CHU Amiens, Amiens, FRANCE; (3) Oncopôle-CHU Amiens, Amiens, FRANCE

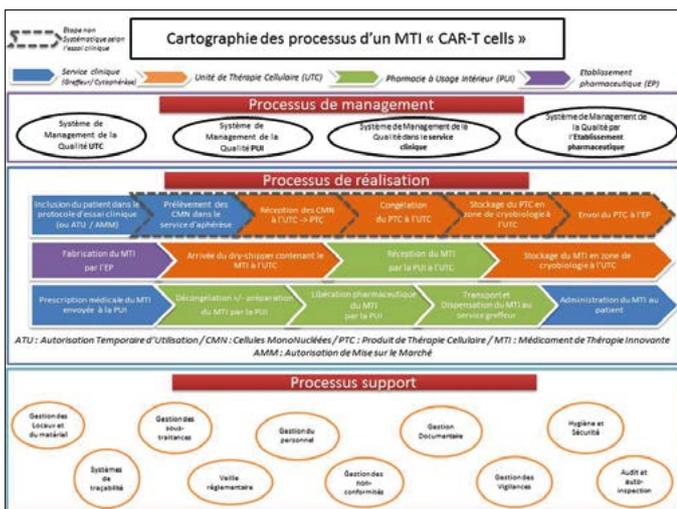


Figure 1.

Le MTI est lui sous la responsabilité de la PUI et concerne : la réception, le stockage, la décongélation et la dispensation. L’ensemble de ces étapes nécessite une organisation commune avec l’UTC. L’analyse de risque a identifié 13 risques

INTRODUCTION/OBJECTIF

L’accréditation JACIE demande la mise en place d’une démarche de management qualité continue permettant l’évaluation des pratiques et leur amélioration pour une prise en charge plus efficiente des patients bénéficiant d’auto ou d’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans ce cadre, nous avons évalué les prélèvements des Cellules Souches Périphériques (CSP) prélevées pour autogreffe et mis en place un plan d’action dans le but d’améliorer la qualité des prélèvements.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Une évaluation de la qualité a été réalisée sur 138 CSP sur les paramètres suivants : la quantité de Cellules Nucléées Totales (CNT), le % de Granuleux (GR), la quantité de GR, le % de rendement (RDT) CD34 de la machine, la quantité de CD34/kg collectée, avec une quantité de GR ne garantissant pas la qualité du processus de congélation-décongélation (cf. Tableau 1-Résultats exprimés en moyenne+erreur standard moyenne (ESM)). Pour diminuer la quantité de GR, nous avons défini un plan d’action pour adapter la procédure de collecte : Utilisation d’un nouvel indicateur qualité : % et quantité (109) de GR.

CNT (10 ⁹)	% GR	GR (10 ⁹)	% RDT CD34 machine	Quantité de CD34 (10 ⁹ /kg)
74,15±3,03	28,75±1,34	23,83±2	51,56±1,1	5,54±0,41

Tableau 1. Qualité des CSP prélevées

Évaluation des pratiques de prélèvement avec formation du personnel, traçabilité exhaustive de prélèvement, comparaison de pratiques avec d'autres centres.

Deux séries de CSP ont été comparées : avant (AV) et après (AP) la mise en place des actions correctrices sur les paramètres décrit précédemment et sur les paramètres de décongélation suivant : le % de viabilité, le % de RDT CD34, le % de RDT CNT, la quantité de CD34/kg injectée, le % de clonogénicité, la durée d'aplasie.

RÉSULTATS

L'adaptation de la procédure de collecte et la formation du personnel a permis de baisser significativement la quantité de GR ($p < 0,0001$) sans impacter la quantité de CD34 collectée ou le RDT CD34 de la machine. Cette baisse a permis d'améliorer la viabilité et le RDT des CNT post décongélation. (cf. Tableau 2-Résultats exprimés en moyenne+erreur standard moyenne (ESM)-Test statistique : Mann Whitney).

Congélation	AV	AP	p-value
Nombre	59	60	
CNT (10 ²)	73,5±4,6	52,5±3,2	*** ($p=0,0005$)
GR (%)	30,8±2,0	14,2±1,6	*** ($p=0,0001$)
GR (10 ²)	24,7±3,0	7,8±1,1	*** ($p=0,0001$)
RDT CD34 (%)	53,4±1,3	51,6±1,7	NS ($p=0,16$)
CD34 10 ⁹ /kg	5,5±0,6	4,7±0,3	NS ($p=0,59$)
Décongélation	AV	AP	p-value
Nombre	44	33	
Viabilité (%)	55,3±2,0	78,8±1,7	*** ($p < 0,0001$)
RDT CD34 (%)	66,7±2,6	74,0±1,6	NS ($p=0,14$)
RDT CNT (%)	44,7±1,8	62,1±1,8	*** ($p=0,0001$)
Clonogénicité (%)	8,6±0,7	9,2±0,9	NS ($p=0,78$)
Sortie aplasie (jours)	13,6±0,4	12,4±0,2	* ($p=0,019$)

Tableau 2.

DISCUSSION

Nos résultats montrent que grâce à une collaboration étroite entre l'unité de prélèvement et le laboratoire de thérapie cellulaire, et même si ces résultats sont à éprouver sur la durée, les mesures prises ont permis de réduire la quantité de GR dans les CSP d'autogreffe.

CONCLUSION

L'expertise acquise pendant cette période est bénéfique pour l'ensemble de la prise en charge. La démarche qualité demande une organisation très structurée, elle peut être perçue comme une difficulté mais permet d'obtenir des bénéfices sur la prise en charge des patients.

P-44

INTÉRÊT ET IMPACT DE LA PCE DANS LA GVHD PULMONAIRE : UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE

REGNY Caroline⁽¹⁾, LABUSSIÈRE Hélène⁽²⁾, DRILLAT Philippe⁽¹⁾, GUYOTAT Denis⁽³⁾, CORNILLON Jerome⁽³⁾, CLAUSTRE Johanna⁽¹⁾, BULABOIS Claude Eric⁽¹⁾, GARBAN Frederic⁽¹⁾

(1) CHU grenoble, La Tronche, FRANCE; (2) CHU LYON HCL, Lyon, FRANCE; (3) CHU saint etienne institut lucien neuwirth ICL, Saint Etienne, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La GVHD (graft versus host disease) est une complication fréquente de l'allogreffe de CSH et 40-60 % des patients traités, développeront une forme aiguë ou chronique. Parmi ces patients porteurs d'une GVHD chronique, 15 % d'entre eux ont une forme pulmonaire : Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) dont la morbi-mortalité est très élevée (45 % de survie à 5 ans)¹. Si la première ligne de traitement par corticoïdes est bien codifiée, il n'existe pas de consensus pour la seconde ligne ou au-delà. Parmi les traitements des formes réfractaires aux corticoïdes, la photochimiothérapie extra corporelle (PCE) est une approche d'intérêt sans immunosuppression, mais seulement 3 études de moins de 13 patients ont été publiées dans le cas de la BOS²⁻⁴. Ce travail a pour but d'étudier les réponses clinique et volumétrique de la GVHD pulmonaire à la PCE.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude est oligocentrique sur 3 CHU et rétrospective sur 17 patients atteints de GVHD pulmonaire définie selon les critères NIH et ayant reçus de la PCE à partir de janvier 2004. L'objectif principal était la stabilité à 12 mois de traitement du VEMS (volume expiré maximal en 1 minute) de $\pm 10\%$ de la valeur de début de PCE. Les patients sont leurs propres témoins. L'amélioration de la qualité de vie (score OMS et test de marche des 6 minutes), de la DLCO et l'épargne des immunosuppresseurs y compris la corticothérapie étaient également étudiés secondairement.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. La PCE est efficace volumétriquement chez 8 patients sur 17 (groupes bons répondeurs). 7 patients sur 17 (groupe non répondeurs) n'atteignent pas l'objectif mais pour 4 d'entre eux on observe un ralentissement de la pente de dégradation du VEMS (Figure 1). La PCE est efficace cliniquement avec 14/17 patients qui ont amélioré leurs qualités de vie en gagnant 1 pont sur l'échelle OMS. À 6 mois déjà 15/17 patients ont arrêtés totalement leurs corticothérapies sans la reprendre ultérieurement. Aucun facteur de réponse positif n'a pu être démontré dans une analyse univariée comme en multivariée entre les deux groupes. Aucun effet sur la DLCO n'a pu être observé.

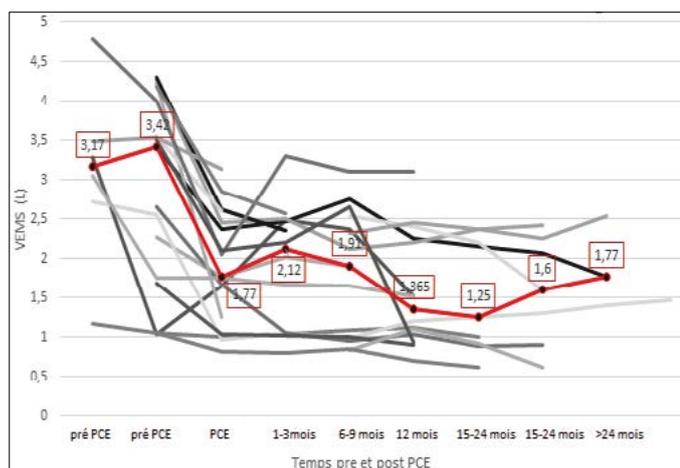


Figure 1. Évolution du VEMS en fonction du temps.

DISCUSSION

Ces résultats sur la plus grosse cohorte rétrospective de PCE à notre connaissance semble tout de même montrer que la pente de la dégradation est moins importante avant la PCE dans le groupe 1 alors que dans le groupe 2 on note une forte dégradation du VEMS rapidement. On observe qu'il est difficile de récupérer une fonction pulmonaire lorsque le patient arrive à la PCE avec un VEMS très altéré. La PCE semblerait avoir un effet de stabilisation sur la capacité respiratoire quand elle est débutée tôt car probablement que quand la fonction pulmonaire est trop endommagée, elle ne peut plus être accessible à aucun traitement. Dans notre étude nous mettrions le cut off à 2L de VEMS. Nous proposons pour ceci un schéma de standardisation des EFR post transplantation: 1 mois, 3 mois et 6 mois et 1 an après allogreffe et une fois par an.

CONCLUSION

La PCE est un traitement bien toléré, peu invasif et non immunosuppresseur qui semble avoir un intérêt dans l'arsenal thérapeutique des GVHD pulmonaires pour limiter ou stabiliser la perte du volume respiratoire sans jamais récupérer la fonction normale. Elle devrait être commencée tôt avec une phase d'induction, qui exige des EFR standardisées et rapprochées dans le temps après transplantation selon le schéma proposé plus haut.

BIBLIOGRAPHIE

1. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1072-1078.
2. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:426-429.
3. Brownback KR, Simpson SQ, Pitts LR, Polineni D, McQuirk JP, Ganguly S et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Apheresis.* 2015.
4. Del Fante C, Galasso T, Bernasconi P, Scudeller L, Ripamonti F, Perotti C et al. Extracorporeal photopheresis as a new

supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:728-731.

P-45

ÉTUDE DE LA PERTINENCE DE LA VIABILITÉ CELLULAIRE RÉALISÉE SUR UN SEGMENT ATTACHÉ À UNE UNITÉ DE SANG PLACENTAIRE (USP): ÉTUDE NATIONALE

FAIVRE Lionel⁽¹⁾, **GARNIER Federico**⁽²⁾, **SINAYAKO Mahamadou**⁽²⁾, **POUTHIER Fabienne**⁽³⁾, **LETELLIER Catherine**⁽⁴⁾, **MIALOU Valérie**⁽⁵⁾, **CRAS Audrey**⁽¹⁾, **PERSOONS Virginie**⁽⁶⁾, **BIREBENT Brigitte**⁽⁷⁾, **VEYRUNE Jean-Luc**⁽⁸⁾, **BALLOT Caroline**⁽⁹⁾, **THIBERT Jean Baptiste**⁽¹⁰⁾, **LEMARIÉ Claude**⁽¹¹⁾, **BULTELE Stéphanie**⁽¹²⁾, **GIRAUD Christine**^(13,14), **MARRY Evelyne**⁽²⁾

(1) Banque de sang de cordon, APHP, Paris, FRANCE; (2) France Greffe de Moelle, Agence de la Biomédecine, Saint-Denis La Plaine, FRANCE; (3) Banque de sang de cordon, EFS, Besançon, FRANCE; (4) Banque de sang de cordon, EFS, Bordeaux, FRANCE; (5) Banque de sang de cordon, EFS, Lyon, FRANCE; (6) Banque de sang de cordon, EFS, Grenoble, FRANCE; (7) Banque de sang de cordon, EFS, Créteil, FRANCE; (8) Banque de sang de cordon, CHU, Montpellier, FRANCE; (9) Banque de sang de cordon, EFS, Lille, FRANCE; (10) Banque de sang de cordon, EFS, Rennes, FRANCE; (11) Banque de sang de cordon, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE; (12) Banque de sang de cordon, CHRU, Nancy, FRANCE; (13) Réseau Français de Sang Placentaire, Agence de de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, FRANCE; (14) Banque de sang de cordon, EFS/CHU, Poitiers, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La compatibilité HLA et la richesse cellulaire sont deux paramètres clés influençant la sélection des USP. Cependant, les Banques de sang placentaire (BSP) doivent réaliser un contrôle qualité sur le segment attaché (SA) de l'USP avant sa cession au centre greffeur. Les données de la littérature étant discordantes concernant la pertinence de ce contrôle, l'objectif de cette étude RFSP est de déterminer si les viabilités des cellules nucléées totales (CNT) et des cellules CD34+ obtenues à partir des SA sont prédictives de la qualité du greffon décongelé.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

D'une part, l'étude porte sur un total de 291 USP cryoconservées, cédées et décongelées par toutes les BSP du RFSP entre 2010 et 2016. D'autre part, un deuxième groupe a été constitué avec 32 USP dont la cession a été annulée en raison des mauvais résultats de viabilité sur le SA. Les viabilités des cellules CD34+ et des CNT sont analysées par cytomètre en flux (7-AAD) sur les poches et les SA décongelés.

RÉSULTATS

Pour le premier groupe, les médianes des viabilités de la poche sont significativement supérieures à celles du SA pour

les CNT 57 vs 52 % (n=279; $p=0.007$) respectivement mais pas pour les cellules CD34+ 86 vs 83 % (n=177; $p=0.05$). Les viabilités des CNT et des cellules CD34+ sont corrélées entre la poche et le SA. Suivant les recommandations FACT, les seuils de libération au centre greffeur sont de 40 % (CNT) et de 70 % (CD34+). L'application de ces critères montre une discordance pour 31/42 USP (soit 17 % des USP totales) qui ont une viabilité CD34 >70 % sur la poche alors que le SA a une viabilité <70 % (Tableau 1). De plus, la population d'USP cédées, présentant des viabilités des SA <70 %, qui n'aurait pas été cédées selon les critères FACT, montre une prise de greffe à J+60 et un délai de sortie d'aplasie identique à la population totale, 83 vs 82 %, 22 vs 23 jours respectivement. Concernant le groupe d'USP annulées, représentant 6.6 % du nombre de cessions, les médianes des viabilités cellulaires de la poche sont significativement supérieures à celles du SA pour les CNT 59 vs 36 % respectivement et pour les cellules CD34+ 85 vs 31 % respectivement et sans corrélation.

SA	Poche		P
	CD34 >70%	CD34 <70%	
CD34 >70%	65% (116)	11% (19)	0.08
CD34 <70%	17% (31)	6% (11)	
Résultats présentés en pourcentage (nombre); Probabilité associée pour le test de Mac Nemar apparié			

Tableau 1. Comparaison des discordances entre les viabilités des cellules CD34+ des poches et des SA sur la spécification FACT de 70%.

DISCUSSION

Malgré des médianes de viabilités corrélées entre la poche et le SA, il existe des discordances lorsque l'on considère les spécifications FACT. Une viabilité CD34+ du SA >70 % est concordant avec la poche pour 65 % des USP. D'un autre côté, une viabilité CD34+ <70 % du SA prédit une faible viabilité dans la poche seulement pour 6 % des USP. Ainsi 17 % des USP n'auraient pas été cédées si les recommandations FACT avaient été appliquées alors que la poche présentait des viabilités conformes. Les données de prise de greffe montrent qu'il n'y a pas de différence entre les USP ± 70 % de viabilité CD34.

CONCLUSION

La décision de la cession de l'USP ne devrait donc pas dépendre uniquement des données issues des SA.

P-46

IMMUNOTHÉRAPIE PAR TRANSFERT ADOPTIF DE LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES ANTI-BK VIRUS : ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE LA PRODUCTION PAR SÉLECTION IMMUNOMAGNÉTIQUE BASÉE SUR LA SÉCRÉTION D'INTERFERON GAMMA

GAUTHIER Mélanie^(1,4), **LAROYE Caroline**^(1,4), **D'AVENI-PINEY Maud**^(2,4), **DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo**^(2,4), **DECOT Véronique**^(1,4), **REPEL Loïc**^(1,4), **RUBIO Marie-Thérèse**^(2,4), **BENSOUSSAN Danièle**^(1,4)

(1) Unité de Thérapie Cellulaire et Banque de Tissus, CHRU Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, FRANCE; (2) Unité de Transplantation Médullaire Allogénique, CHRU Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, FRANCE; (3) Plateforme de cytométrie en flux diagnostique, CHRU Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, FRANCE; (4) UMR 7365 CNRS IMoPA, Vandœuvre-Lès-Nancy, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le BK virus (BKV) entraîne une cystite hémorragique (CH) potentiellement invalidante chez 10 à 50 % des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). Nous étudions ici la faisabilité de la sélection des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) BKV-spécifiques par une méthode immunomagnétique basée sur la sécrétion d'IFN γ en vue de proposer une immunothérapie adoptive anti-BKV.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de donneurs sains ont été stimulées par différentes combinaisons de pools de peptides BKV (Miltenyi Biotec): Peptivator® VP1, VP2, LT, ST. Les paramètres de stimulation optimaux ont été définis: (i) fréquence maximale de cellules sécrétrices d'IFN γ (ii) intensité maximale de sécrétion d'IFN γ respectivement par étude de la sécrétion d'IFN γ en ELISPOT (n=28) et par cytométrie en flux (n=2). Enfin, la sélection immunomagnétique des CTL anti-BKV a été réalisée avec le Cytokine Capture System® (Miltenyi Biotec), par stimulation VP1 et LT chez un donneur sélectionné sur sa réponse IFN γ anti-BKV (n=1).

RÉSULTATS

Une réponse IFN γ BKV-spécifique est mise en évidence chez 71,4 % des donneurs, et est significativement plus élevée après stimulation par l'association des 4 pools de peptides ($p<0,05$). L'étude cinétique révèle une durée optimale de stimulation de 6 heures. La sélection immunomagnétique a été réalisée selon les conditions prédéfinies et adaptées aux exigences de grade clinique. Les résultats préliminaires indiquent un enrichissement du produit en CTL anti-BKV, ainsi que l'augmentation de la réponse IFN γ à la stimulation BKV en ELISPOT.

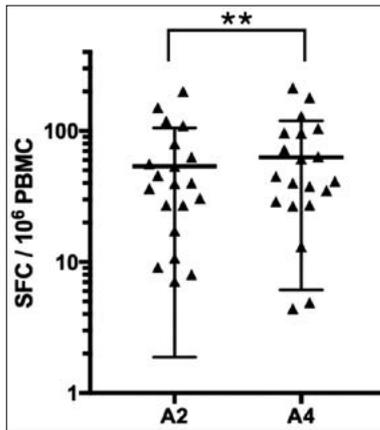


Figure 1.

DISCUSSION

La variabilité interindividuelle impose de sélectionner soigneusement les donneurs, et le procédé d'isolement des CTL anti-BKV doit encore être optimisé avant d'être transposable en recherche clinique chez les patients HSCT atteints de CH.

CONCLUSION

Malgré la faible fréquence des CTL anti-BKV chez l'adulte sain, nous avons montré que la méthode immunomagnétique en permet la sélection, et ce avec des résultats préliminaires encourageants.

P-47

IMPACT DU POLYMORPHISME CASP-9 EX5+32 G>A SUR LA FONCTIONNALITÉ DU SYSTÈME SUICIDE ICASPASE-9/AP1903

DESCHAMPS Marina⁽¹⁾, BÔLE-RICHARD Elodie⁽¹⁾, BOUQUET Lucie⁽¹⁾, CERTOUX Jean-Marie⁽¹⁾, NICOD Clémentine⁽¹⁾, FERRAND Christophe⁽¹⁾

(1) EFS B-FC, Besançon, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le transfert de gène « suicide » est un moyen de sécuriser la thérapie cellulaire, permettant l'élimination spécifique des cellules génétiquement modifiées en cas de survenu d'effets indésirables comme dans le cas d'une greffe

hématopoïétique associée à une complication sévère: la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Dans un essai clinique de greffe haplo-identique, l'utilisation du gène caspase 9 inducible (iCasp9) (Di Stasi et al, NEJM 2011) et le traitement par un agent dimérisant (AP1903, Rimiducid®) a permis l'élimination de plus de 90 % des GMTC en 30 minutes conduisant à une diminution significative des signes de GvHD. Le polymorphisme de la caspase 9 (Ex5+32G.A, rs1052576) code pour le changement d'une glutamine en arginine du codon 221 de la protéine. Ce polymorphisme est localisé très près des régions à hélice de la caspase-9 et pourrait conduire à des variations conformationnelles impactant la fonctionnalité de la caspase-9 et son affinité pour Apaf-1. En effet, des méta-analyses ont montré qu'il y aurait un impact sur le développement de cancers. Le polymorphisme Ex5+32G.A est également présent dans la caspase-9 inducible au niveau du nucléotide 614.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Dans le but d'évaluer l'impact de ce polymorphisme sur la fonctionnalité du gène suicide de la caspase-9 inducible, nous avons généré deux vecteurs rétroviraux codant pour les 2 formes de iCasp-9 associée à un marqueur de sélection: ΔCD19 pour le G (iC9G) et ΔCD34 pour le A (iC9A). Parallèlement, nous avons développé une méthode d'analyse par SNaPshot.

RÉSULTATS

Dans un premier temps 3 types de lignées cellulaires T CEM ont été générés: CEM iC9G, iC9A et iC9AG. De manière intéressante, nous avons ainsi pu mettre en évidence une différence d'efficacité d'induction d'apoptose via l'AP1903. En effet, en présence d'AP1903, la lignée CEM 614G et 614A présente une mort cellulaire de 93,5% ±1% et de 22,65%±7,3% (n=4) respectivement. De plus, nous avons montré par Western Blot que la protéine iCasp9-614A n'était pas clivée, donc pas activée, après ajout d'AP1903.

DISCUSSION

Ces résultats préliminaires doivent être complétés, toutefois ils montrent qu'il existe un réel impact du polymorphisme CASP-9 Ex5+32 G>A sur la fonctionnalité et l'efficacité du système suicide iCaspase-9/AP1903.

CONCLUSION

Lors de la construction de vecteurs viraux portant le gène de la iCasp9, en tant que « gène suicide » ou pour sécuriser des médicaments de thérapie innovante (MTI), il est important de retenir le bon polymorphisme afin d'avoir une efficacité optimale du système suicide.

RÉSUMÉS DES POSTERS

ETUDES TRANSLATIONNELLES ET EXPÉRIMENTALES

P-48

EFFETS THÉRAPEUTIQUES DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES SUR LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE FIBROGÈNE CUTANÉE DANS UN MODÈLE DE SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

MARIA Alexandre^(1,2), TOUPET Karine⁽¹⁾, MAUMUS Marie⁽¹⁾, ROZIER Pauline^(1,2), VOZENIN Marie-Catherine⁽³⁾, LE QUELLEC Alain⁽²⁾, JORGENSEN Christian^(1,4), NOËL Danièle⁽¹⁾, GUILPAIN Philippe^(1,2)

(1) INSERM U1183, Université de Montpellier, IRMB, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE; (2) Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Département de Médecine Interne: Maladies Multi-Organiques de l'Adulte, Montpellier, FRANCE; (3) Laboratoire de radio-oncologie, Centre hospitalo-universitaire de Lausanne (CHUV), Lausanne, SUISSE; (4) Unité d'immunologie clinique et thérapeutique, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare et incurable, caractérisée par une fibrose multi-viscérale, touchant notamment la peau. Les propriétés immuno-modulatrices et antifibrotiques des cellules souches mésenchymateuses (CSM) en font une approche de thérapie cellulaire innovante dans le traitement de la ScS. Nous avons étudié les effets thérapeutiques des CSM à différentes étapes de développement de la fibrose cutanée dans un modèle préclinique de sclérodémie induit par exposition répétée à l'acide hypochloreux (ScS-HOCl).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons étudié les paramètres cliniques, histologiques, et biomoléculaires après 3 (J21) et 6 (J42) semaines d'injections quotidiennes intradermiques d'HOCl, et 3 semaines après l'arrêt des injections, chez des souris non traitées, et des souris recevant une perfusion intraveineuse de 2.5×10^5 CSM 3 semaines avant le sacrifice (J0, J21 et J42).

RÉSULTATS

Le développement de la fibrose cutanée lors de l'induction de la ScS-HOCl a montré 2 phases: une phase inflammatoire avec

à J21, la présence d'infiltrats myofibroblastiques, mais aussi lymphocytaires et macrophagiques; une phase de fibrose matricielle caractérisée à J42 par moins d'inflammation mais d'importants dépôts de collagène. Lors de l'arrêt de l'exposition à l'HOCl, une phase de remodelage tissulaire spontané est observée, caractérisée par une régression partielle de la fibrose en lien avec une balance MMP/TIMP augmentée. Sur le plan systémique, à J42 il est également noté des lésions de fibrose pulmonaire et la présence d'auto-anticorps anti-topoisomérase 1. Dans ce modèle de ScS-HOCl, le traitement par CSM a permis de réduire la fibrose cutanée sur l'ensemble des paramètres, les CSM exerçant des mécanismes spécifiques à chaque étape du processus, en fonction du temps d'injection: propriétés immunosuppressives, blocage de l'activation myofibroblastique, ou augmentation du remodelage tissulaire. Des effets systémiques des CSM sont aussi notés, réduisant fibrose pulmonaire et production d'auto-anticorps.

DISCUSSION

Dans ce modèle préclinique qui mime trois profils évolutifs de ScS (rapidement progressive, phase d'état ou de régression), les CSM ont montré une capacité à réduire la fibrose cutanée et pulmonaire, quelle que soit l'environnement au temps d'injection.

CONCLUSION

Ceci démontre la grande plasticité des CSM, qui constituent une approche prometteuse dans le traitement de la ScS, maladie complexe et hétérogène.

P-49

EFFET THÉRAPEUTIQUE DES VÉSICULES EXTRACELLULAIRES ISOLÉES DE CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES DANS LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

ROZIER Pauline^(1,2), MAUMUS Marie⁽¹⁾, MARIA Alexandre^(1,2), JORGENSEN Christian^(1,3), GUILPAIN Philippe^(1,2), NOËL Danièle^(1,3)

(1) IRMB, Université de Montpellier, INSERM 1183, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE; (2) Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Département de Médecine Interne: Maladies

Multi-Organiques de l'Adulte, Montpellier, FRANCE; (3) Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Unité d'immunologie clinique et thérapeutique, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare et potentiellement létale, pour laquelle aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour. Notre équipe a montré l'efficacité thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses (CSM) dans le modèle murin de ScS induite par l'acide hypochloreux (HOCl) mais leur mécanisme d'action est encore imparfaitement connu. Les CSM agissent par la sécrétion de facteurs solubles, pouvant être libérés au sein de vésicules extracellulaires (EV), notamment d'exosomes (EX) ou de microparticules (MP). Notre hypothèse est que les EV sécrétées par les CSM sont responsables de leur effet thérapeutique. Nos objectifs sont donc de déterminer, dans le modèle murin de ScS l'effet thérapeutique des EV sur les paramètres de fibrose, de remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et de l'inflammation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons induit la ScS à des souris femelles BALB/c âgées de 6 semaines, par injections quotidiennes intradermiques d'HOCl. Au 21^e jour, chaque groupe a reçu un traitement par injection intraveineuse: PBS, $2,5 \times 10^5$ CSM murines, 250 ng d'EX ou de MP isolés de CSM non activées (NA) ou activées par l'IFN- γ (1 ou 20 ng/mL). Nous avons mesuré l'épaisseur cutanée 1 fois par semaine. Les souris ont été sacrifiées au 42^e jour: les poumons et des punches de peaux ont été prélevés pour analyses histologique, protéique et moléculaire (expression tissulaire des collagènes 1 et 3, α sma, TGF β , MMP1 et 9, TIMP1, IL1 β , IL6, TNF α).

RÉSULTATS

Nous avons montré qu'un traitement par EXO ou MP est tout aussi efficace qu'une injection de CSM, sur les marqueurs de fibrose, de remodelage de la MEC et sur les paramètres inflammatoires, que ce soit au niveau cutané ou pulmonaire. Nous avons également montré que l'activation des CSM par 1 ou 20 ng/mL d'IFN- γ n'augmente pas ou peu l'effet thérapeutique des EVs, si ce n'est une réduction plus importante des marqueurs inflammatoires par les MP issues de CSM activées à 20 ng/mL.

DISCUSSION

Nos résultats suggèrent que la pré-activation des CSM par l'IFN- γ , qui est suffisante pour induire leur effet anti-inflammatoire, ne modifie pas ou peu le contenu en molécules bioactives des EVs. L'effet anti-inflammatoire des CSM et des EV qu'elles produisent, aurait un rôle complémentaire aux effets anti-fibrotique et de remodelage tissulaire.

CONCLUSION

Nous avons démontré que l'injection d'EX et de MP issus de CSM est aussi efficace que l'injection des CSM sur les données cliniques, histologiques et moléculaires dans ce modèle murin.

P-50

DIFFÉRENCIATION D'IPSC EN ÉPITHÉLIUM BRONCHIQUE POUR LA MODÉLISATION ET L'INVESTIGATION DE THÉRAPIES PERSONNALISÉES DE LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

MIANNE Joffrey⁽¹⁾, AHMED Engi⁽¹⁾, BOURGUIGNON Chloé⁽¹⁾, FIELDS Mathieu⁽¹⁾, VACHIER Isabelle⁽²⁾, BOURDIN Arnaud⁽²⁾, ASSOU Said⁽¹⁾, DE VOS John^(1,3)

(1) IRMB, Univ Montpellier, INSERM, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (2) PhyMedExp, Univ Montpellier, INSERM, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (3) CHU Montpellier, département d'ingénierie cellulaire et tissulaire, Hospital Saint-Eloi, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare affectant les cils motiles. Dans les voies aériennes, l'altération de la clearance mucociliaire conduit à l'apparition d'infections chroniques responsables du déclin progressif et irréversible des fonctions pulmonaires. Actuellement, aucune thérapie n'est disponible pour traiter la DCP. Par ailleurs, l'absence de modèle recapitulant de manière satisfaisante l'épithélium bronchique ou pouvant être maintenu en culture de manière prolongée limite la recherche de nouvelles thérapies. Ainsi, le développement d'un modèle reproduisant de manière fiable l'épithélium bronchique permettrait l'étude de thérapies innovantes ciblant directement la cause de la maladie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour faciliter le développement de nouvelles thérapies, notre laboratoire travaille à l'élaboration d'une plateforme basée sur la manipulation génétique via CRISPR/Cas9 et la différenciation de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patients sains ou atteint de la DCP en épithélium bronchique.

RÉSULTATS

Nous avons récemment dérivé et caractérisé deux lignées iPSC, respectivement issues d'un individu sain et d'une patiente atteinte de la DCP. À partir de ces lignées et via utilisation de la technologie CRISPR/Cas9, nous cherchons à générer des contrôles isogéniques (KO et corrigés) ainsi que deux lignées exprimant des reporteurs fluorescents sous le contrôle des promoteurs NKX2.1 et FOXJ1. Les constructions plasmidiques ont été assemblées et les différentes lignées cellulaires sont en cours de production.

DISCUSSION

La génération de ces lignées nous aidera à accélérer l'optimisation en cours de notre protocole de différenciation en épithélium bronchique multi-cilié. Ce protocole nous permettra à terme d'établir une plateforme multifonctionnelle pour l'investigation de nouvelles thérapies cellulaires.

CONCLUSION

La modification génique ex-vivo par CRISPR/Cas9 est une stratégie prometteuse car elle offre les conditions optimales pour la correction de mutations tout en levant les obstacles inhérents aux applications in-vivo. De plus, la découverte que les cellules de poumons fœtales peuvent être greffées par injection intraveineuse après ablation des cellules progénitrices bronchiques endogènes ouvre la voie vers le développement de thérapies personnalisées pour le remplacement cellulaires chez les patients atteints de la DCP.

.....

P-51

ÉVALUATION DE LA CYTOTOXICITÉ DES CELLULES NATURAL KILLER ENVERS LE MÉDULLOBLASTOME

DECOT Veronique^(1,3), **MOUGINOT Manon**^(1,3), CHASTAGNER Pascal^(1,2), BENSOUSSAN Daniele^(1,3), BOURA Cedric⁽²⁾, GONG Caifeng⁽²⁾

(1) CHRU Nancy, Vandoeuvre, FRANCE; (2) UMR CNRS 7039, CRAN, Vandoeuvre, FRANCE; (3) UMR CNRS UL 7365, Vandoeuvre, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le médulloblastome est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente dans la population pédiatrique. Bien que les traitements conventionnels améliorent la survie, ils ont pour conséquences des séquelles neurologiques très lourdes. Les cellules Natural Killer sont des cellules immunitaires CD3-CD56+ capables de tuer les cellules tumorales, notamment lors de la perte d'expression des molécules du CMH de classe I. Leur potentiel cytotoxique a déjà été démontré *in vitro* et *in vivo* envers certaines tumeurs cérébrales mais peu d'études concernent le médulloblastome. Notre objectif est d'évaluer l'effet cytotoxique de cellules NK allogéniques envers des cellules de médulloblastome.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Trois lignées de médulloblastome (DAOY, D283 et D341) ont été analysées et comparées à la lignée de cellules leucémiques K562, très sensible aux cellules NK. Les cellules NK ont été sélectionnées à partir de sang de donneurs sains par technique immunomagnétique, puis amplifiées *ex vivo* en présence d'IL-15. Le potentiel cytotoxique des cellules NK a été évalué *in vitro* par différents tests ciblant chaque étape impliquée dans la lyse tumorale : le phénotype des lignées par cytométrie en flux (expression de molécules de la famille B7, CD56, 73, PVR et MICA/B), la conjugaison par cytométrie en flux, la dégranulation par elispot granzyme B et enfin la mort cellulaire par cytométrie en flux et la lyse cellulaire par mesure d'adénylate kinase). L'impact d'une co-culture avec les cellules tumorales sur l'expression de récepteurs inhibiteurs ou activateurs a également été analysé.

RÉSULTATS

Les 3 lignées de médulloblastome expriment le CD56, le PVR et le CD105. L'expression est hétérogène pour B7H1, H3 et H4, pour le CD73, et MICA/B. Elles sont capables de se conjuguer avec les cellules NK et d'induire leur dégranulation, particulièrement la lignée DAOY. Un pourcentage de nécrose compris entre 30% (D283 et D341) et 38% (DAOY) a pu être mesuré après 4h d'incubation. Des pourcentages de lyse cellulaire compris entre 32 et 77% ont pu être détectés pour les lignées DAOY et D341. Après co-culture, une augmentation d'expression des récepteurs activateurs NKG2D et DNAM1 a pu être observée tandis que l'expression des récepteurs inhibiteurs KIR2DL1 et 2DL5 est restée stable.

DISCUSSION

Ces données suggèrent que les cellules NK exercent une cytotoxicité efficace envers le médulloblastome *in vitro*.

CONCLUSION

Les perspectives sont d'évaluer l'effet anti-tumoral *in vivo*, par une étude de domiciliation et de survie.

RÉSUMÉS DES POSTERS

SOINS DE SUPPORT, SCIENCES INFIRMIÈRES ET PARAMÉDICALES

P-52

INTÉRÊT D'UNE PRISE EN CHARGE EN SEXOLOGIE SUITE À UNE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES

LANDRY Sébastien⁽¹⁾

(1) AASM-Clinique Victor Hugo-Centre Jean Bernard, Le Mans, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La greffe allogénique peut être une procédure pratiquée en cas de lymphome. Ce traitement est précédé d'une chimiothérapie en association avec une radiothérapie. C'est suite à ces traitements qu'a lieu la greffe de cellules souches en provenance de la moelle osseuse d'un donneur. L'agressivité des thérapies induit des effets indésirables très importants sur le patient y compris sur sa sexualité¹.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Groupe : 7 femmes et 8 hommes âgés de 17 à 42 ans.

Méthode : Analyse rétrospective de 15 entretiens cliniques semi-directifs. Les entretiens ont été effectués de 6 mois à 1 an post greffe.

Objectif : Évaluer l'intérêt d'une prise en charge en sexologie chez des patients atteints de lymphome et ayant subi une greffe.

RÉSULTATS

- Inhibition du désir sexuel : 100% des cas de l'étude
- Sécheresses vaginales et dyspareunies : 85,7% des femmes de l'étude
- Dysfonction érectile : 57,1% des hommes de l'étude
- Altération de l'image corporelle : 100% des cas
- Angoisse de performance : 86,6% des cas.

DISCUSSION

Concernant l'inhibition du désir sexuel, plusieurs raisons : altération de l'image corporelle, atteinte de la féminité et de la masculinité, angoisse de performance, douleurs, fatigue², dépression. Le travail de l'imaginaire érotique est alors indispensable. Quant aux sécheresses vaginales et les dyspareunies nous conseillons, en complément d'une sexothérapie, les lubrifiants longue durée, les massages du vestibule vulvaire, une sexualité sans pénétration. Pour les hommes touchés par la dysfonction érectile on retrouve différentes origines : image du corps altérée, dépression ou angoisse de performance. Plusieurs aides peuvent

être recommandées : les IPDE 5, les injections intraveineuses, le gel intra-urétrale, le vacuum et la sexothérapie. Concernant l'altération de l'image corporelle, son altération va inhiber le désir sexuel, par honte ou peur du jugement de l'autre³. Un travail de réappropriation du corps (thérapies psychocorporelles) peut être nécessaire pour réinvestir la fonction érotique du corps. Terminons par l'angoisse de performance. Les patients pensent ne plus être à la hauteur. Chez des patients présentant une angoisse de performance, un travail de restructuration cognitive permet de les orienter vers une sexualité plaisir et non vers un acte où la performance est attendue.

CONCLUSION

Le lymphome altère la sexualité des patients et ces difficultés ont tendance à durer. Une prise en charge en sexologie permet une amélioration de la qualité de vie sexuelle des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chiodi S, Spinelli G (2006). Problèmes d'ordre sexuel après greffe allogénique de cellules souches. *Rev Med Suiss*. volume 2.31135.
2. Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N, et al. (2012) Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 20(5):1319-28.
3. Cour F, Bonierbale M (2013). Troubles du désir sexuel féminin. *Prog Urol*. 23;9:562-574.

P-53

HELIPLIM : UN PILULIER ADAPTÉ AUX PATIENTS ALLOGREFFÉS

GIRAULT Stéphane⁽¹⁾, TARDIEU Laure⁽¹⁾, GENTY Carole⁽¹⁾, FEILLE Marion⁽¹⁾, TURLURE Pascal⁽¹⁾

(1) CHU Dupuytren, Limoges, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessite un lourd traitement médicamenteux en sortie d'hospitalisation afin d'assurer son succès thérapeutique. La gestion à domicile de ce traitement est capitale pour la réussite de la greffe et le devenir du patient. C'est pourquoi son observance doit être rigoureuse au risque de complications graves. Le nombre important de médicaments à préparer quotidiennement au

domicile peut être source de difficultés pouvant entraîner des oublis voire des erreurs de prises. Les piluliers disponibles dans le commerce sont inadaptés et leur coût souvent élevé est un frein à leur utilisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Avec le soutien du laboratoire Astellas, nous avons imaginé et fait fabriquer 20 exemplaires de piluliers. Cet outil d'éducation thérapeutique, nommé HELPILIM®, est proposé aux patients lors de l'entretien de sortie par l'infirmière de coordination de greffe.



Figure 1.

RÉSULTATS

HELPILIM® est un pilulier qui se présente sous la forme de 7 boîtiers journaliers empilables comportant chacun 8 cases de couleur et de taille différentes permettant la préparation du traitement pour une semaine entière. Une sangle ajustable facilite le transport du pilulier pendant les déplacements du patient.

24 à 48 heures avant la sortie, l'ordonnance est faxée à la pharmacie de ville du patient afin de récupérer l'ensemble de son traitement. Le jour de la sortie, l'infirmière coordinatrice de greffe réalise un entretien d'éducation thérapeutique au cours duquel est remis au patient le carnet national de suivi post greffe de la SFGM-TC et un pilulier HELPILIM® est proposé en prêt. La préparation de la première journée de traitement est effectuée par le patient lui-même sous la vigilance de l'infirmière. Ce temps de préparation permet d'expliquer le rôle de chaque médicament et les modalités de prise.

DISCUSSION

La présentation d'HELPILIM® au congrès de l'EBMT a suscité l'intérêt d'autres centres de greffe. Le développement d'un outil d'éducation thérapeutique tel que HELPILIM pourrait s'envisager au sein de la SFGM-TC.

CONCLUSION

HELPILIM® est une aide pour le patient. Son utilisation simple et pratique contribue à diminuer le stress du patient au retour à domicile. HELPILIM® améliore la compliance thérapeutique.

HELPILIM® nous a permis à posteriori de mettre en place une consultation pharmaceutique par un interne dans le service d'hématologie clinique.

P-54

ENTRÉE DES FRATRIES D'ENFANTS HOSPITALISÉS EN UNITÉ PROTÉGÉE

RENARD Cécile⁽¹⁾, FAMERY Alexandra⁽¹⁾, JOSSERAND Ingrid⁽¹⁾

(1) IHOP, Lyon, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'unité protégée de l'Institut d'Hématologie Oncologie Pédiatrique (IHOP) de Lyon est composée de 15 chambres de greffe, à pression positive et air filtré par des flux laminaires. Seuls les parents et un troisième adulte identifié sont autorisés à entrer. Les enfants de moins de 15 ans ne pouvaient entrer que si situation particulière : jour de la greffe derrière la vitre pour le donneur, ou soins palliatifs.

Les soignants ont voulu travailler avec l'équipe médicale pour établir un protocole d'entrée occasionnelle pour la fratrie.

Objectif principal : Maintenir la dynamique familiale malgré l'isolement.

Sous-objectifs : Améliorer le confort psychologique de l'enfant hospitalisé, des parents, de la fratrie et permettre la rencontre soignants/fratrie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Depuis le 1^{er} septembre 2017, la fratrie est autorisée à entrer dès le 15^e jour d'hospitalisation à condition que les enfants aient plus de 6 ans, et soient habillés selon la procédure d'isolement. Afin de protéger les enfants hospitalisés du risque infectieux, la première visite de la fratrie se fera obligatoirement accompagnée d'un parent et d'un soignant.

Elle sera programmée en amont, un jour de semaine.

La fratrie est vue par un des médecins du service, les vaccinations obligatoires doivent être à jour.

Aucune visite n'est acceptée si la fratrie est susceptible d'être contagieuse. La priorité est toujours donnée aux soins.

RÉSULTATS

Depuis septembre 2017, 20 enfants hospitalisés ont pu bénéficier de ces visites soit 25 enfants de moins de 15 ans. Trois enfants en ont bénéficié plusieurs fois.

Les enfants accueillis entre 7 et 15 ans sont répartis selon la Figure 1.

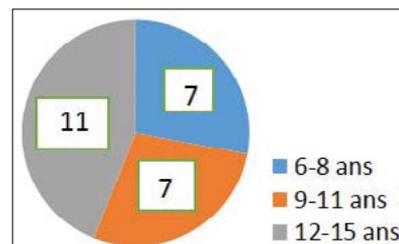


Figure 1.

Du point de vue qualitatif, les enfants hospitalisés apprécient particulièrement ces moments privilégiés. Ils peuvent jouer ensemble, rire, discuter... Les enfants hospitalisés expliquent ce qu'ils vivent et démystifient la situation. Beaucoup d'émotions sont partagées.

Pour les parents, il s'agit de moments en famille à nouveau partagés. Malgré un peu d'appréhension concernant le risque infectieux, ils apprécient de voir leurs enfants heureux de se retrouver. Il n'y a pas eu d'effet négatif.

DISCUSSION

Les conséquences psychologiques de la séparation de la fratrie peuvent être lourdes à long terme, et bien qu'il soit important de veiller à la sécurité des patients sur le plan infectieux, nous avons pu observer les bénéfices psychologiques pour le patient et sa fratrie.

Nous souhaiterions travailler avec d'autres centres sur leurs pratiques : la fratrie est-elle autorisée à rendre visite à l'enfant hospitalisé et quels critères sont alors mis en place ?

CONCLUSION

Nous travaillons sur la création d'un livret pour la fratrie afin de présenter le service en amont de la visite. Il serait intéressant d'évaluer avec une psychologue l'impact de ces visites ; par ailleurs nous surveillons l'épidémiologie infectieuse du service afin de nous assurer qu'il n'y a pas de circulation plus importante de virus.

P-55

MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE AGRESSIVE COMPLIQUÉE D'UN SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDAL : À PROPOS D'UN CAS

MARIA Alexandre⁽¹⁾, WITKOWSKI Philine⁽¹⁾, GUILPAIN Philippe⁽¹⁾, LE QUELLEC Alain⁽¹⁾, SCHIFFMANN Aurélie⁽¹⁾, GOULABCHAND Radjiv⁽¹⁾, PIERREDON FOULONGNE Marie Ange⁽⁴⁾, RIVIERE Benjamin⁽⁵⁾, HERMINE Olivier⁽²⁾, NAVARRO Robert⁽³⁾, CHANDESRIS Olivia⁽²⁾

(1) Médecine Interne maladie multiorganique CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (2) CEREMAST, Hôpital Necker, Paris, FRANCE; (3) Hématologie Clinique, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (4) Imagerie Médicale, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE; (5) Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) a rarement été décrit en association avec la mastocytose systémique et sa survenue complique la prise en charge thérapeutique

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Case report

RÉSULTATS

Nous rapportons le cas d'un patient de 65 ans au diagnostic de mastocytose systémique agressive (MSA), posé dans

un contexte d'altération de l'état général fébrile et d'hépatosplénomégalie. La biopsie ostéoméduleuse confirme le diagnostic et la tryptasémie est à 430 µg/L. Une rémission clinico-biologique partielle (tryptase 43 µg/L) est obtenue sous Midostaurine.

Après 5 ans de stabilité clinico-biologique, on assiste à un échappement thérapeutique avec récurrence des signes généraux et réascension de la tryptase à 250 µg/L, en présence d'une anémie et d'une thrombopénie. Le myélogramme révèle alors un syndrome myélodysplasique de type AREB 1 avec 6% de blastes, en faveur d'une MSA-AHN. En association avec la corticothérapie, un traitement par Azacytidine est initié, permettant une amélioration des signes généraux et des cytopénies, avec une diminution de la tryptasémie. Parallèlement, on note l'apparition progressive d'ascite, avec des signes d'hypertension portale.

L'évolution se fait vers une ascite réfractaire, avec varices œsophagiennes stade 3 et insuffisance hépatocellulaire. La biopsie hépatique réalisée ne retrouve pas d'infiltrat mastocytaire ni de signes de cirrhose, mais des images de fibrose péricentrolobulaire avec dilatation sinusoidale compatible avec un SOS. Le Défibrotide est débuté puis l'indication d'un shunt porto-systémique est posée devant l'absence d'amélioration. Le patient décède 48 h après l'intervention d'une défaillance multiviscérale avec insuffisance hépatocellulaire aiguë.

DISCUSSION

Si une atteinte hépatique de la mastocytose est présente dans 61% des mastocytoses systémiques¹, le SOS reste rare. Dans les quelques cas rapportés²⁻⁷ il se présente comme une hypertension portale sans cirrhose, mais ses circonstances de découverte et son pronostic sont très variables, ne permettant pas d'établir ses facteurs de risques. On ne constate que deux cas associés à une hémopathie^{2,6} et un seul patient décrit bénéficiera d'un TIPS⁴. Le traitement de l'hémopathie et de la mastocytose systémique est indiqué dans ce type d'atteinte. Il n'existe actuellement pas de données sur le rôle de la Midostaurine ou de l'Azacytidine dans le SOS.

Le seul traitement permettant une rémission prolongée des patients atteints de mastocytose systémique associée à des hémopathies est l'allogreffe de cellule souche⁸. Le risque de SOS post-allogreffe est connu, et un traitement préventif par Défibrotide est recommandé en cas de maladie hépatique antérieure⁹. La question du sur-risque de SOS chez les patients allogreffés dans le cadre d'une mastocytose systémique se pose donc¹⁰, et en filigrane celle du dépistage systématique et de la prévention du SOS chez les patients atteints de mastocytose systémique.

CONCLUSION

Reconnaître les facteurs de risques de SOS dans la mastocytose systémique permettrait de prévenir et d'adapter les traitements à une époque où l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques devient une option thérapeutique intéressante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong TL, Travis WD, Kleiner DE, Baker B, et al. Hepatic involvement in mastocytosis : clinico-

pathologic correlations in 41 cases. *HepatoI Baltim Md.* oct 1995;22(4 Pt 1):1163-70.

2. Yoshida M, Nishikawa Y, Yamamoto Y, Doi Y, Tokairin T, Yoshioka T, et al. Mast cell leukemia with rapidly progressing portal hypertension. *Pathol Int.* nov 2009;59(11):817-22.

3. Capron JP, Lebrec D, Degott C, Chivrac D, Coevoet B, Deleobel J. Portal hypertension in systemic mastocytosis. *Gastroenterology.* mars 1978;74(3):595-7.

4. Silvain C, Levillain P, Mouton P, Carretier M, Babin P, Beauchant M. [Systemic mastocytosis disclosed by rupture of esophageal varices]. *Gastroenterol Clin Biol.* oct 1989;13(10):834-7.

5. McCarty TR, Hung A, Mohanty A, Allen JI. Systemic Mastocytosis Complicated by Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Variceal Bleeding. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e30.

6. Martins C, Teixeira C, Ribeiro S, Trabulo D, Cardoso C, Mangualde J, et al. Systemic mastocytosis: A rare cause of non-cirrhotic portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 28 juill 2016;22(28):6559-64.

7. Ahmed M, Kesavan M, Jilani BN, Ahmed S, Deeb L. Systemic Mastocytosis as an Unconventional Cause of Variceal Bleeding: Think Outside the Box. *Cureus.* 3 juin 2016;8(6):e629.

8. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1348-56.

9. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Paggiuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 163(4):444-57.

10. Ustun C, Smith A, Cayci Z, Courville EL, Corbacioglu S, Akin C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in systemic mastocytosis: is there a high risk for veno-occlusive disease? *Eur J Haematol.* Juin 2016;96(6):655-7.

DU 6 AU 8
NOVEMBRE
2019

19^e
CONGRÈS
DE LA **SFGM-TC**

Cité des Congrès
de Nantes



TOUJOURS À VOS CÔTÉS



De l'empirique... au curatif

131/FR/17-11/1679 VISA : 18/01/65964911/PM/001 - Mise à jour novembre 2017

5 indications thérapeutiques chez l'Adulte et l'Enfant¹



Traitement empirique des IFI présumées chez les patients neutropéniques fébriles**



Traitement des IFI à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole

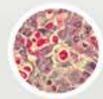


Traitement des IFI à *Candida*

- En cas d'insuffisance rénale*** sous amphotéricine B
- En cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale***



Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH



Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Gilead Sciences

SAS au capital de 76.224.50 euros
65 quai Georges Gorse – 92100 Boulogne-Billancourt
N° SIREN 391 360 971 RCS Nanterre

1. Résumé des Caractéristiques du Produit AmBisome®. IFI : Infections Fongiques Invasives

* À l'exception du traitement des leishmanioses viscérales où la dose cumulative recommandée est de 18-24 mg/kg en 6 perfusions. ** Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques. *** Créatininémie > 220 µmol/l ou ClCr < 25 ml/min